

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Evaluación y comparación del  
comportamiento de compactibilidad de  
diferentes principios activos

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUIMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

Omar Ponce Velázquez



MÉXICO, D.F. 2009



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: Joaquín González Robledo.  
Vocal: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez.  
Secretario: Efrén Hernández Baltazar.  
1<sup>er</sup>. Suplente: Abraham Faustino Vega.  
2<sup>o</sup>. Suplente: Enrique Amador González.

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.  
Facultad de Química, UNAM

Dr. Efrén Hernández Baltazar

---

Asesor

M. en C. Ma. Socorro Alpizar Ramos

---

Supervisor técnico

Omar Ponce Velázquez

---

Sustentante

*Son tantas personas a quienes agradecer, por darme la oportunidad de realizar y apoyarme en lo que me gusta y me llena de entusiasmo como es esta carrera que a pesar de mis altibajos he logrado mi objetivo; a mi madre Guillermina Velázquez Galindo gracias por tu amor, sacrificio, comprensión y la confianza que siempre has tenido en mí, te doy mi agradecimiento por hacer de mí lo que soy. A mi hermana Sandra a pesar de las diferencias, siempre he contado contigo, por tu apoyo incondicional que siempre me has ofrecido y el cariño desinteresado. A mi padre Primo Ponce Coronel gracias por tu apoyo. A mi familia tíos y primos por los consejos, valores y el fortalecer en mí la confianza de poder hacer y realizar lo que me propongo. A mis profesores que han ayudado en mi formación académica y en especial a M. en C. Socorro Alpizar R. y Dr. Efrén Hernández B. por su apoyo y paciencia durante el desarrollo de este trabajo. A todos mis amigos del bachillerato 6, CCH sur y de la Facultad de Química, tantas experiencias y buenos recuerdos que tengo de mi vida con cada uno y ser parte importante durante mi desarrollo personal como profesional.*

*Le dedico este trabajo a mi abuela.  
Margarita Galindo Hernández*

## Índice.

<b><i>Introducción</i></b>	<b>4</b>
<b><i>Capítulo I</i></b>	<b>6</b>
<b><i>Capítulo II</i></b>	<b>56</b>
<b><i>Capítulo III</i></b>	<b>58</b>
<b><i>Capítulo IV</i></b>	<b>60</b>
<b><i>Capítulo V</i></b>	<b>65</b>
<b><i>Capítulo VI</i></b>	<b>85</b>
<b><i>Capítulo VII</i></b>	<b>92</b>
<b><i>Anexos</i></b>	<b>95</b>
<b><i>Bibliografía</i></b>	<b>103</b>

## Simbología

$P_1$	Peso en gramos del tamiz al iniciar la determinación.
$P_2$	Peso en gramos del tamiz al finalizar la determinación.
$M$	Peso en gramos del polvo o granulado evaluado.
$\delta_a$	Densidad aparente ( $g/mL$ )
$v_i$	Volumen inicial mililitros.
$\delta_c$	Densidad compactada ( $g/mL$ )
$v_f$	Volumen final mililitros.
$\delta_v$	Densidad verdadera ( $g/mL$ )
$PV$	Peso específico de la vaselina.
$p_1$	Peso del picnómetro vacío en gramos.
$p_2$	Peso del picnómetro con agua en gramos.
$p_3$	Peso del picnómetro con vaselina en gramos.
$p_4$	Peso del picnómetro con muestra en gramos.
$p_5$	Peso del picnómetro con muestra y vaselina en gramos.
%C	Porcentaje de compresibilidad.
$VF$	Velocidad de flujo ( $g/s$ )
$t$	Tiempo en segundos.
$\theta$	Angulo de reposo.
$h$	Altura milímetros, centímetros.
$r$	Radio centímetros
$D$	Densidad relativa del polvo.
$K$	Inverso de la capacidad de deformación plástica de un material.
$A$	Constante de porosidad inicial del material.
$P$	Presión MPa.
$C$	Disminución relativa de volumen o descrito como porosidad.
$a$	Constante es igual al valor inicial de porosidad $e_0$ .
$b$	Recíproco de la tensión
$V$	Volumen inicial del polvo expresado en $cm^3$ .
$a_1$	Volumen inicial del polvo.
$K_1$	Relación de volumen con respecto al cambio de presión.
$\sigma_t$	Fuerza de compresión
$F_t$	Fuerza para romper la tableta expresada en kilopound.
$d$	Diámetro de la tableta expresado en milímetros.
$\varepsilon$	Porosidad de la tableta en
$\varepsilon_0$	Porosidad inicial

# INTRODUCCIÓN

La mayoría de los fármacos se administran por vía oral, las tabletas y cápsulas, son las más utilizadas y los excipientes se incluyen en las formulaciones para facilitar el manejo, mejorar el aspecto físico, estabilidad y facilitar la liberación del fármaco en la corriente sanguínea. Debido a las ventajas que ofrece, aunque los mecanismos básicos para su elaboración no han variado, la tecnología de esta forma farmacéutica ha mejorado mucho. Se hacen esfuerzos para comprender más claramente las características físicas de la compactación de los polvos y de los factores que afectan la disponibilidad del fármaco después de la administración oral.

Los polvos voluminosos cambian su estado de empaque durante la compactación y las partículas individuales se fracturan o se deforman plásticamente, durante este proceso la superficie de los polvos cambia totalmente.

La compresión directa consiste en compactar el polvo de manera directa sin modificar su naturaleza física, cada vez se presta más atención a este método para aumentar la eficiencia de las operaciones necesarias relativas de las tabletas. Para el caso donde el principio activo constituya la mayor proporción del peso del comprimido total, es necesario que éste posea las características físicas requeridas para la formulación a ser comprimida directamente y en caso donde representen el 25% o menos del principio activo, la compresión directa puede usarse con frecuencia formulándolos con diluyentes adecuados que actúan como portadores o vehículos de éste.<sup>1</sup>

En este trabajo se muestra las diferencias durante la evaluación reológica y de las tabletas entre dos distintos polvos de un mismo principio activo. Y su comportamiento de compactibilidad de los mismos.



# *Capitulo I*

MARCO TEORICO

## ***Formas farmacéuticas.***

El fármaco o principio activo es aquella sustancia que produce un efecto biológico. Para que dicho fármaco pueda ser comercializado requiere de ciertas características físicas para facilitar su administración, dosificación y absorción. Con este fin se han desarrollado diversas formas farmacéuticas adecuadas a las distintas vías de administración (oral, intravenosa, tópica, etc.), sistemas de dosificación (controlada, inmediata) además de otras características como son el costo y facilidad de manufactura, presentación llamativa, facilidad para llevar un tratamiento, necesidad de innovación, mejorar biodisponibilidad, etc.

Las formas farmacéuticas se pueden clasificar por su estado físico como sólidos, líquidos, semisólidos y gases (aerosoles). Actualmente las formas farmacéuticas sólidas son las más comercializadas, y de entre ellas las tabletas son las de mayor aceptación por las ventajas que ofrecen, tanto al fabricante como al paciente.

### ***Tabletas.***

Las tabletas son de dosificación unitaria, en el cual su proceso puede ser mediante moldeo o compresión y contienen uno o varios principios activos y excipientes.

Se tiene gran variedad de tabletas como son los recubiertos con azúcar, recubiertos por películas, con cubiertas entéricas, por compresiones múltiples, de liberación controlada, para disolver, efervescentes bucales y sublinguales.<sup>1</sup>

Presentan ventajas como su simplicidad en su manufactura, estabilidad, fácil manejo, transportación venta, exactitud en la dosis,

facilidad de administración de fácil transporte, versatilidad en la presentación como son formas y rótulos para su fácil identificación, factible para enmascarar malos sabores y olores, protección del principio activo; No obstante presentan desventajas como la no administración a pacientes inconscientes, bebés, ancianos. Algunos principios activos no se comprimen fácilmente, presentan problemas en el flujo y adhesión del polvo a superficies metálicas, acarrea problemas de uniformidad de contenido y en la compresión, por lo que se requiere una buena lubricación, o presentan una baja disolución o en altas dosis pueden ser difíciles de formular para proveer la biodisponibilidad requerida, de sabor u olor desagradables o susceptibles a condiciones de oxidación o principios activos higroscópicos presentan dificultad en la preparación.<sup>7</sup>

### ***Reología.***

La reología es una rama de la física que estudia las características de fluidez-deformación de la materia y el comportamiento de materiales que bien por su naturaleza o por estar sometidos a grandes deformaciones, no obedecen ni a la ley de elasticidad de Hooke ni a la ley de viscosidad de Newton. E. C. Bingham la definió como la ciencia que estudia la deformación y flujo de la materia.

Las propiedades de flujo de polvos son críticas para muchas operaciones; un buen flujo asegura un mezclado eficiente y una uniformidad de peso aceptable. Cuando trabajamos con un polvo cohesivo, éste no fluye fácilmente y el mezclado y segregación son contrarrestados por interacciones entre partículas mediadas por fuerzas de Van der Waals, fuerzas electrostáticas, puentes de hidrógeno, etc. que son responsables de la cohesión y adhesión del polvo.<sup>2,9,10,13</sup>

El tamaño y la forma de las partículas son dos de los principales factores que afectan el flujo de un polvo. Por un lado, entre más se acerque la partícula a una forma esférica su flujo es mejor; de hecho los cristales aciculares exhiben un flujo pobre. En cuanto al tamaño, partículas pequeñas son más cohesivas porque se tiene mayor área de contacto; la fuerza cohesiva entre las partículas por debajo de un cierto diámetro se vuelve más fuerte que la fuerza de gravitación y limita la libre caída de las partículas.<sup>14,15</sup> También los materiales con baja densidad y aquellos que generan cargas electrostáticas exhiben un flujo pobre.<sup>14</sup>

$$\% \textit{ Retencion} = \frac{P_2 - P_1}{m} \times 100 \quad 1$$

Donde  $P_1$  y  $P_2$  representan el peso inicial y el peso final del polvo respectivamente,  $m$  la masa total del polvo expresado en gramos.

Densidades aparente, compactada y verdadera. Es la relación que existe entre la masa y el volumen ocupado, en densidad aparente incluye los espacios entre las partículas y las burbujas de aire entre estas. La densidad compactada, como su nombre lo dice el polvo se ha compactado por medio de una vibración dejando un volumen específico después de un periodo de tiempo Figura 1. La densidad verdadera mide realmente la cantidad del material ocupado por todas las partículas sin tener en cuenta los espacios vacíos aun en las partículas más porosas.

Porcentaje de compresibilidad o índice de Carr es un parámetro empírico muy útil para inferir el flujo del polvo a partir de la relación que existe entre las densidades aparente y compactada.<sup>22</sup>

$$\delta_a = \frac{m}{V_i} \quad 2$$

$$\delta_c = \frac{m}{V_f} \quad 3$$

$$\delta_v = \frac{(PV)(p_4 - p_1)}{p_4 + (p_3 - p_1) - p_5}; \quad PV = \frac{p_3 - p_1}{p_2 - p_1} \quad 4$$

$$\%C = \frac{\delta_c - \delta_a}{\delta_c} \times 100 \quad 5$$

Donde  $\delta_a$ ,  $\delta_c$ ,  $\delta_v$  representan las densidades aparente, compactada y verdadera del polvo respectivamente;  $PV$  es el peso específico de la vaselina,  $P_1, P_2, P_3, P_4, P_5$  representan el peso del picnómetro vacío, con agua, con vaselina, con el polvo y el polvo con vaselina respectivamente en gramos.

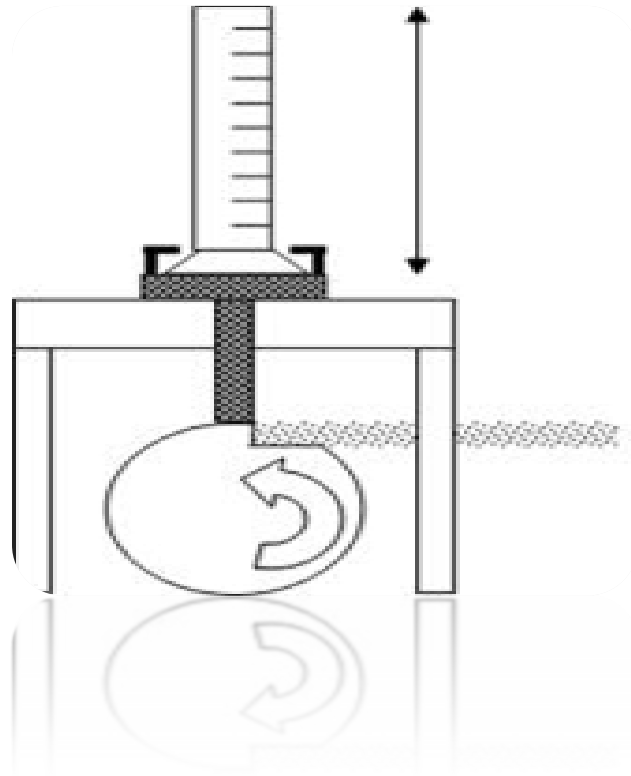


Figura. 1 Esquema para la determinación de densidad aparente y densidad compactada.

Tabla 1 Interpretación del % de compresibilidad.

<i>% Compresibilidad</i>	<i>Flujo</i>
5 – 14	Excelente
15 – 17	Bueno
18 – 21	Regular
22 – 34	Pobre
35 – 38	Muy pobre
> 40	Pésimo

Velocidad de flujo. Se toma el tiempo que tarda en pasar una cantidad de polvo por el orificio de un embudo. La única fuerza que influye en la caída del polvo es la gravedad.

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

6

Donde  $VF$  es la velocidad de flujo,  $m$  es la masa del polvo expresada en gramos y  $t$  es el tiempo expresado en segundos.

Ángulo de reposo. Es una medida relativa de la fricción y cohesión de las partículas en el polvo. Entre mayor sea la fuerza cohesiva entre las partículas mayor será este ángulo. Figura 2

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

7

Donde  $\theta$  es el ángulo de reposo del polvo,  $h$  es la altura del polvo expresada en centímetros y  $r$  es el radio de la base del polvo expresado en centímetros.

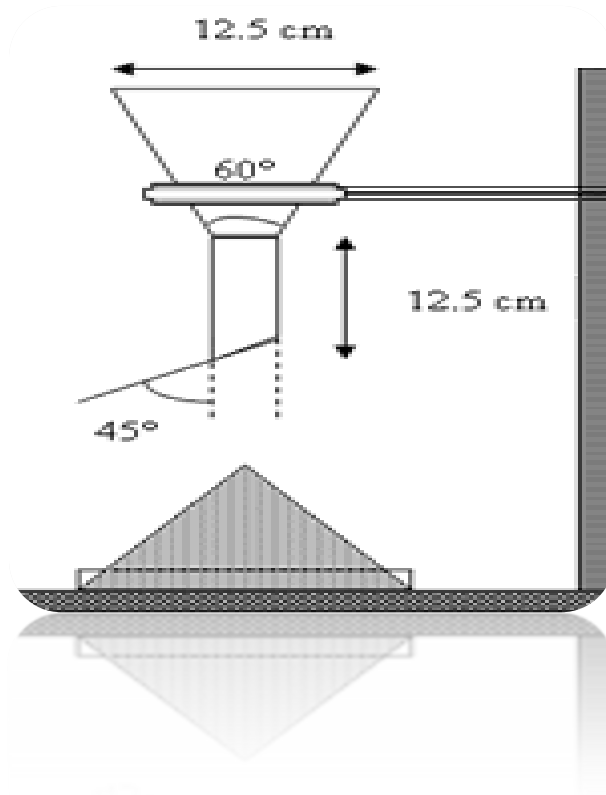


Figura. 2 Montaje sencillo para hallar el ángulo de reposo.

Tabla 2 Relación entre el ángulo de reposo y la fluidez.

Angulo de reposo	Fluidez
< 25	Excelente
26 - 30	Bueno
31 - 40	Regular
> 40	Pobre

**Control de calidad.**

La calidad representa el conjunto de características que posee un producto, las cuales definen y determinan su aceptabilidad. Cada uno de los resultados del proceso, se acostumbra a hacer controles o inspecciones de calidad que pueden dividirse en varios tipos.<sup>8,10</sup>



Tabla 3 Parámetros de comprobación de la calidad de las tabletas.<sup>10</sup>

<i>Caracteres</i>	<i>Parámetros de calidad</i>
Organolépticos.	Apariencia visual, olor, textura, sabor.
Geométricos.	Forma, grabados y dimensiones.
Químicos.	Contenido del fármaco, productos de degradación, contaminantes y humedad.
Estabilidad	Estabilidad del fármaco a la luz, humedad, calor.
Biodisponibilidad	Tiempo de desintegración y velocidad de disolución.

Descripción. La apariencia se utiliza como una forma de identificación y facilita la aceptación por parte del paciente. Las dimensiones físicas como diámetro, altura se acostumbran a medir y estas deben tener un máximo de variación de 5% del valor estandarizado.<sup>10</sup> Figura 3

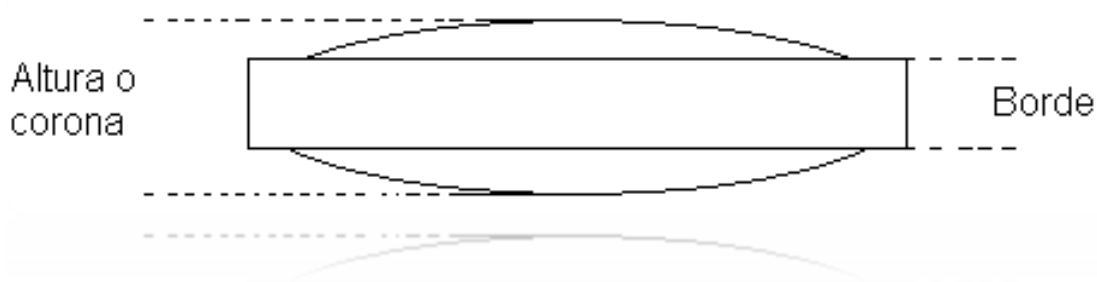


Figura. 3 Dimensiones normales que se determinan en tabletas.<sup>10</sup>

Dureza. Es la fuerza de tensión que se aplica directamente a la tableta hasta fracturarla. Esta debe tener cierta dureza para soportar el

choque mecánico por la manipulación durante su fabricación empaque distribución y uso.<sup>10</sup> Figura 4



Figura. 4 Durómetro.

Friabilidad. Se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por el paciente.<sup>10</sup> Figura 5



Figura. 5 Friabilizador.

Tiempo de desintegración. Es el estado en que cualquier residuo de la unidad excepto los fragmentos de recubrimiento insoluble o cápsulas permanece en la malla del equipo como una masa suave. Sirve como guía en la preparación de una fórmula óptima, si se desintegra una tableta no quiere decir que el fármaco se vaya a disolver.<sup>10</sup> Figura 6



Figura. 6 Desintegrador.

### ***Procesos de fabricación para formas farmacéutica sólidas.***

Para el desarrollo de tabletas tenemos como opción tres procesos de fabricación: granulación vía seca o precomprensión, granulación vía húmeda y compresión directa. A continuación se muestran las diferentes operaciones llevadas a cabo en cada uno de estos procesos:

#### **Compresión directa.**

Es el proceso más simple y menos costoso, por el menor número de etapas, Impactan de manera importante las propiedades de compresión y flujo del fármaco y excipientes, sobre todo para principios

activos en alta dosis. Llega a ser problemático para principios activos en baja dosis, por la uniformidad de contenido. Se emplean excipientes para compresión directa que llegan a ser más costosos.<sup>12</sup> Figura 7

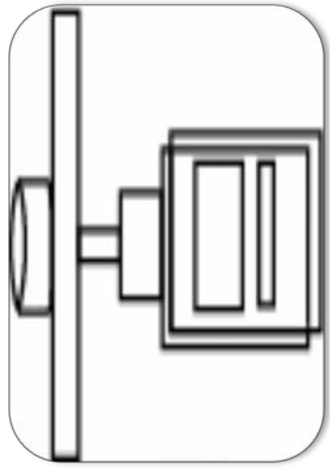
### **Granulación vía seca.**

Se emplea cuando los principios activos son sensibles al proceso de secado o el empleo de disolventes, y se desea aumentar el tamaño de gránulo. No todas las sustancias presentan buenas propiedades de compresión por lo que el proceso puede aumentar la posibilidad de laminación, friabilidad y baja dureza. Existe una mayor manipulación del fármaco que puede generar contaminación o degradación.<sup>12</sup> Figura 8

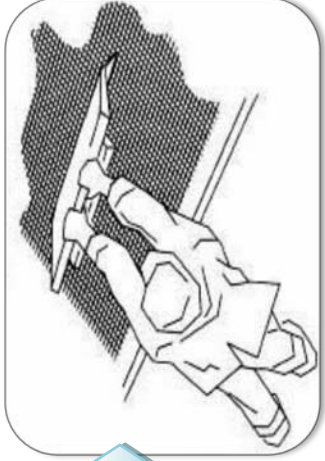
### **Granulación vía húmeda.**

Es un proceso más complejo y por lo tanto más costoso por el mayor número de etapas, permite la adición de sustancias líquidas, puede mejorar la disolución de principios activos hidrofóbicos. Favorece una uniformidad de contenido por la etapa de mezclado húmedo. Aumenta la cohesividad entre las partículas mejorando así el comportamiento de algunas sustancias durante la compresión. Luego del tamizado y secado adecuados se obtienen una población de gránulos de tamaño y forma homogéneos, mejorando el flujo del polvo y disminuyendo la posibilidad de segregación. No puede emplearse si el fármaco es sensible a la humedad (por el uso de disolventes acuosos) o al calor.<sup>12</sup> Figura 9

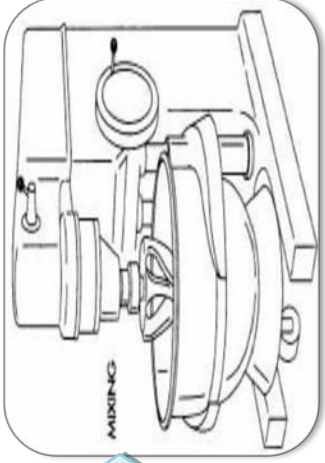
Figura. 7 Diagrama de proceso de fabricación de tabletas por compresión directa.



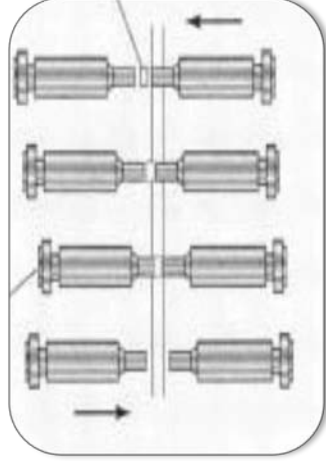
Pesado de materias primas



Tamizado de materias primas



Mezclado de materias primas



Compresión

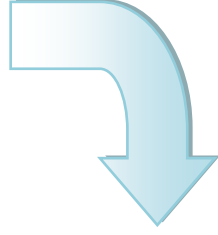


Figura. 8 Diagrama de proceso de fabricación de tabletas por granulación vía seca.

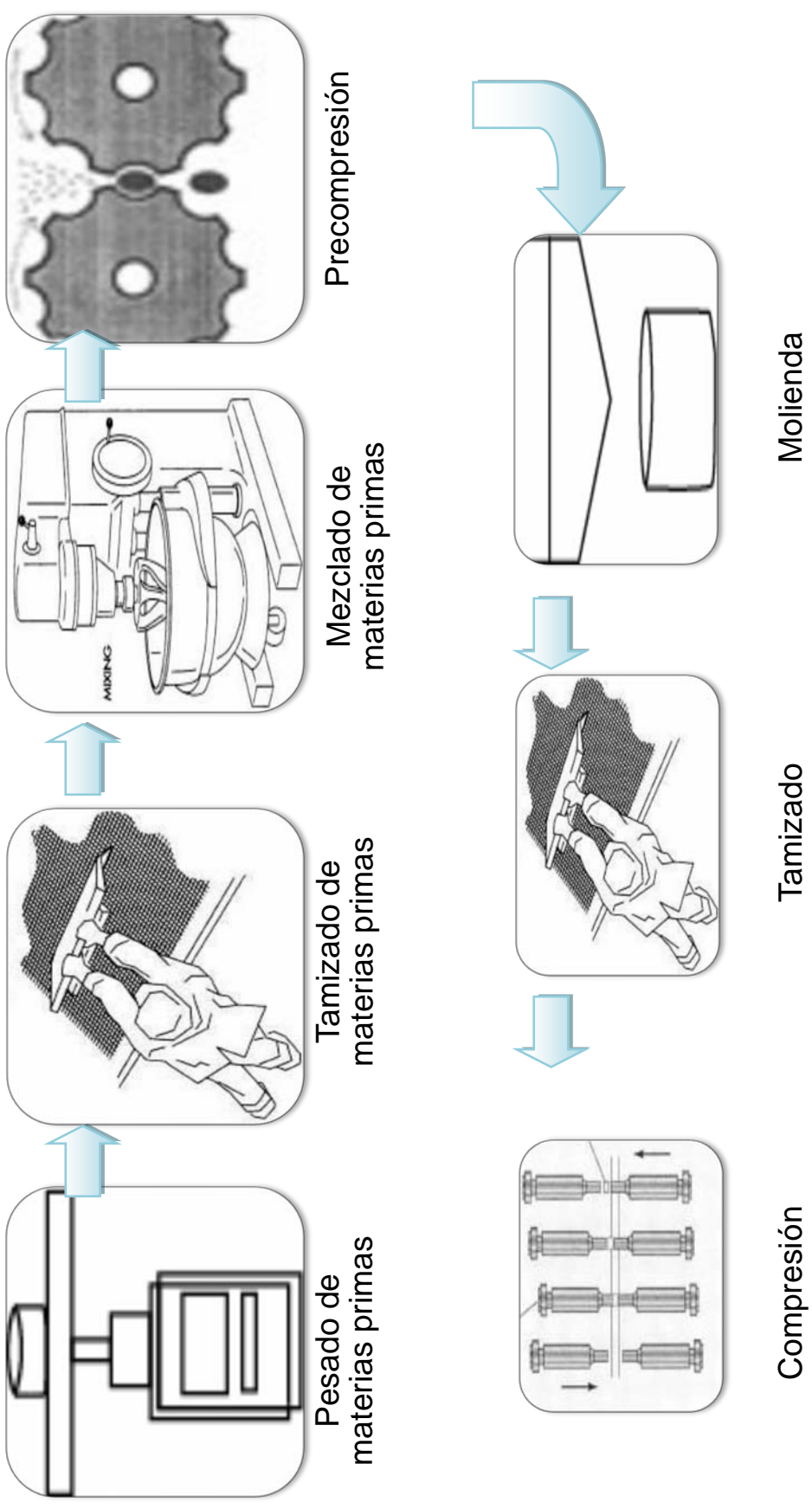
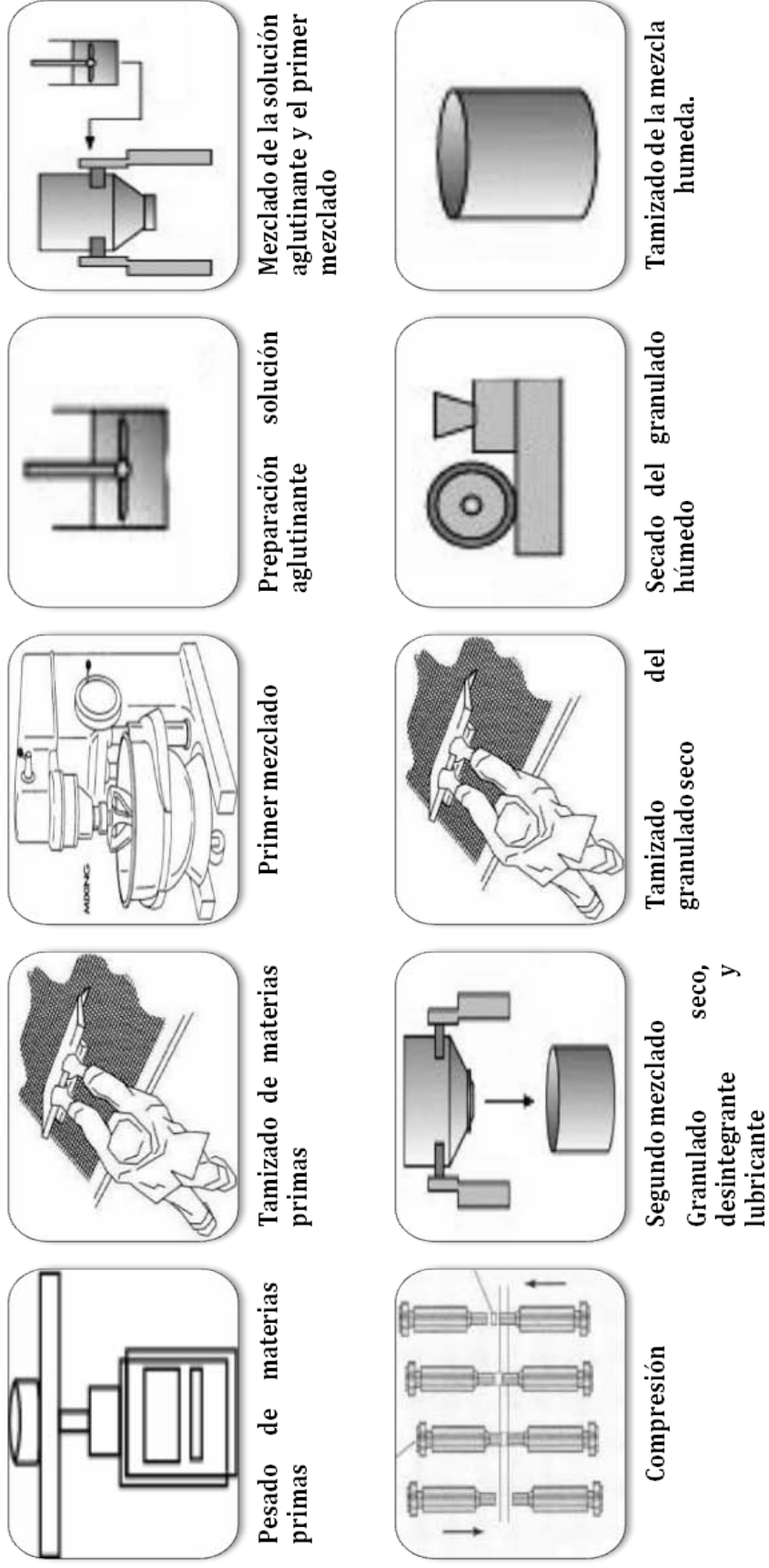


Figura. 9 Diagrama de proceso de fabricación de tabletas granulación vía húmeda.



### ***Propiedades importantes de polvos para tabletas.***

Durante la fabricación de tabletas, los polvos o los granulados están sujetos a periodos de estrés significativo, y en algunos casos, a cargas mecánicas masivas aplicadas. Su comportamiento bajo estas circunstancias puede ser el factor principal que controla el éxito o el fracaso de la operación de fabricación implicada.

### ***Deformación.***

Todos los materiales sólidos cambian en forma/volumen cuando son sometidos a fuerzas mecánicas, es decir, una presión o la fuerza por unidad de área. Estas fuerzas se consideran en los puntos en el sistema y se refieren a veces como la tensión en esa región particular del material. Por lo menos tres tipos de tensión pueden ser distinguidos, según lo mostrado la figura 10.<sup>11</sup>

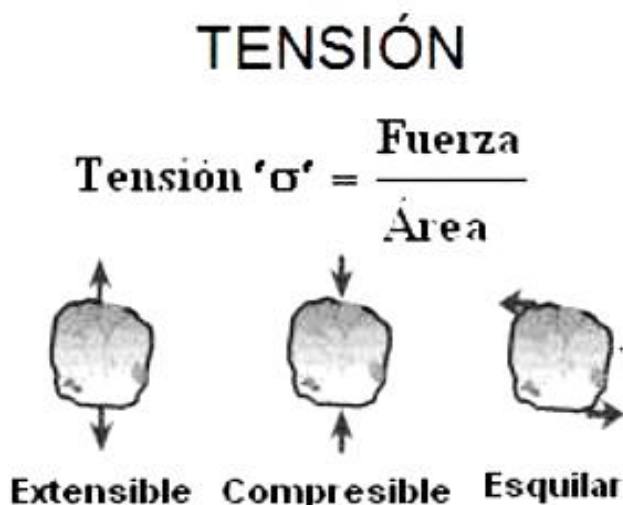


Figura. 10 Tipos de tensión.



El cambio relativo en geometría se llama deformación "tensión". En el contexto del interés particular están las deformaciones causadas por el uso de una tensión compresiva según lo mostrado en la figura 11.

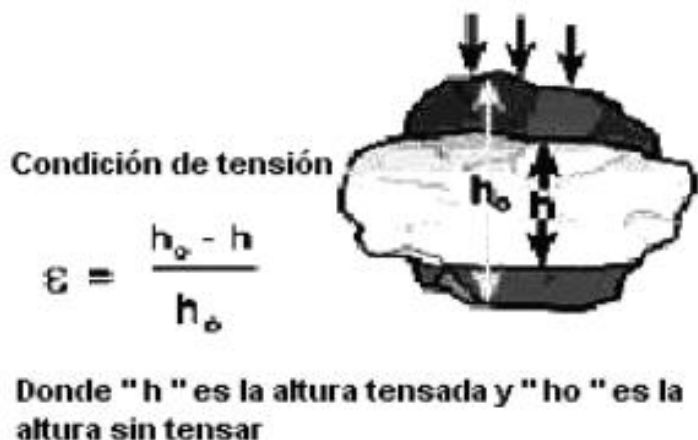


Figura. 11 Deformación por compresión

Hay varios comportamientos de modelos ideales que facilitan el entendimiento de lo que puede ocurrir en los materiales para tableteo cuando están bajo una presión. Cuando la fuerza primero se aplica al material en la matriz de la prensa, habrá un cierto grado de acomodamiento de las partículas, conduciendo a una densidad más alta del polvo. Esto se limita a la región baja inicial de la carga y está generalmente antepuesta rápidamente por otros fenómenos.

Una posibilidad es el aumento en la carga de compresión dando lugar a la falla de la estructura y la partícula se rompe en dos o más piezas. Este comportamiento, conocido como fractura frágil, se encuentra en los excipientes tales como el fosfato dicálcico, algunos azúcares, y en algunos ingredientes activos. Otra posibilidad es que el

material se comporta como un resorte, y el uso de una tensión instantánea causa una respuesta instantánea de la tensión que empareja, con la recuperación total inmediata a la geometría original al retirar la carga, según lo expresado en la figura 12.



Figura. 12 Deformación elástica Vs deformación plástica.

En el otro extremo, la tensión causada por la presión aplicada puede continuar aumentando con tiempo hasta que se quita la carga figura 12. A este punto, no hay tendencia para recuperar la geometría original. Por lo tanto, la cantidad de tensión es tiempo dependiente y no es espontáneamente reversible. Esta respuesta viscosa a la presión se llama deformación plástica.

Cuando fuerzas mecánicas externas son aplicadas a un polvo se tiene una disminución del volumen como resultado de uno de estos efectos:

Una descripción simplificada de los procesos de compresión identifica tres de los componentes como se muestra en la figura 13.<sup>6</sup>

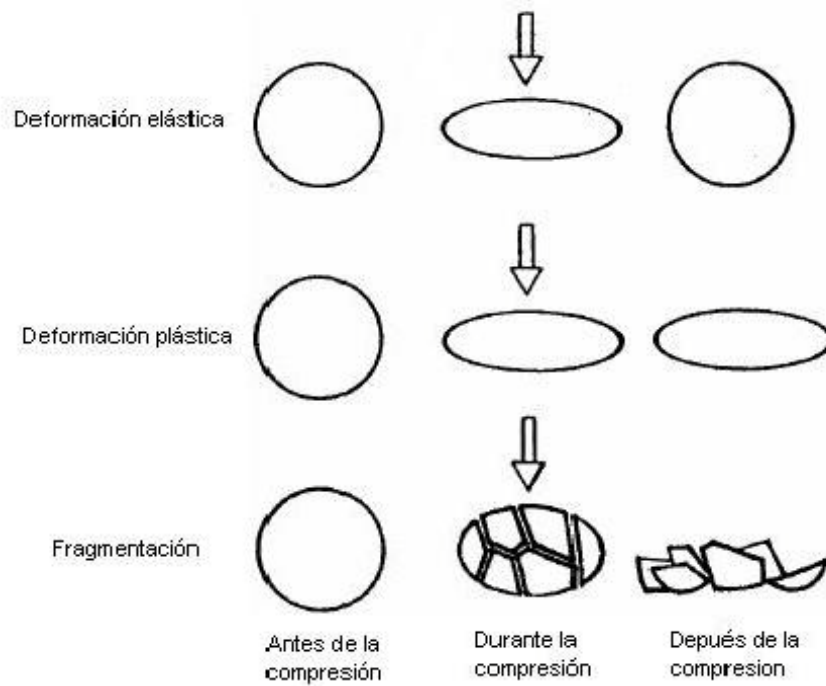


Figura. 13 Fenómenos durante el proceso de compresión.

En la práctica, la mayoría de los sólidos demuestran las características que están situados entre estos dos extremos y son descritas por los modelos que los combinan, dando por resultado comportamiento visco-elástico. La combinación más simple de estos modelos que pudieron compararse a una partícula real de polvo ilustrada en la figura 14. Observe que en este caso habrá un cierto

grado de la dependencia del tiempo al proceso de la deformación, y si el material sólido no se da tiempo de deformarse, entonces el sólido tendrá que reaccionar de cierta manera. Esto podría ser un problema importante pues el proceso a mayor escala en prensas más rápidas cuenta con menos tiempo disponible para hacer cada tableta individual. Observe también que habrá una cierta recuperación dependiente del tiempo después de que se quite la carga. Si una tableta suficientemente fuerte no se ha formado actualmente a la presión máxima, después la recuperación puede dar lugar a la falta de estructura de la tableta, o por lo menos a regiones localizadas de ella.

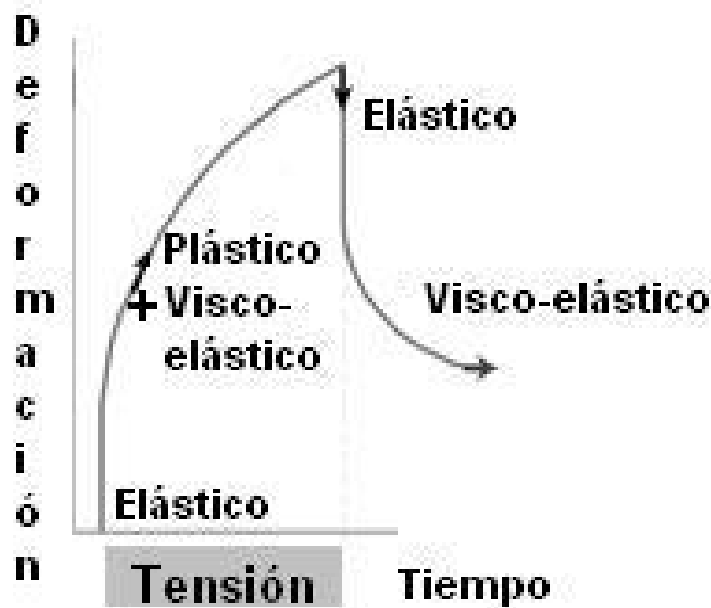


Figura. 14 Tensión deformación de partícula real.

### ***Efecto de fuerzas externas masivas.***

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

El proceso de la compactación se puede indicar simplemente como la compresión y la consolidación de un sistema bifásico (sólido/aire particularmente) debido a las fuerzas aplicadas. La compresión es considerada un aumento en densidad del polvo como resultado del desplazamiento de la fase del aire por el sólido. La consolidación es un aumento en la fuerza mecánica de la masa como resultado de interacciones de la partícula-partícula.

### ***Compresión.***

En el uso de una fuerza externa, el volumen del polvo se puede disminuir por los mecanismos referidos anteriormente. La consideración de estos mecanismos de deformación al proceso del tableteado es que si la fractura de la tableta ocurre durante los procesos de carga y eyección, después la estructura de la tableta puede fallar. De manera similar al comportamiento elástico es espontáneamente reversible, la tableta debe ser bastante fuerte para adecuar esta recuperación elástica sin pérdida.

La mayoría de las formulaciones de la tableta son mezclas y muchas contienen compuestos orgánicos, la secuencia de evento como los aumentos aplicados de la presión es probable que causen un acomodamiento limitado de partículas, llevando a una cierta deformación elástica.

Sin embargo, en muchos sistemas farmacéuticos, la fuerza aplicada excederá el límite elástico del material. La compresión subsiguiente entonces será debido a deformación visco-elástica o plástica, o a la fractura frágil, dependiendo de si el material es dúctil o frágil.

### ***Consolidación.***

La consolidación es principalmente debida al acercamiento entre las superficies de las partículas, facilitando la formación de enlaces intermoleculares por las fuerzas de van der Waals, por ejemplo. Puesto que la carga aplicada entera se debe transmitir vía contactos puntuales entre partícula-partícula, considerables presiones pueden convertirse en estos puntos. Esto puede causar el calentamiento por fricción con una posibilidad de fusionarse, especialmente si un sólido de bajo punto de fusión está presente. La relevación resultante de la tensión local en el punto de contacto conduciría a la resolidificación, formando un puente entre las partículas.

El proceso de consolidación será influenciado por factores como:

- ✓ La naturaleza química de la superficie.
- ✓ El grado de la superficie disponible.
- ✓ La presencia de los contaminantes superficiales.

Es fácil ver cómo los tres factores anteriores pudieron afectar el proceso de la compactación, entonces si grandes superficies y limpias pueden entrar en contacto íntimo, entonces el enlace debe ocurrir. La fractura (y la deformación plástica) deben generar nuevas superficies,

que la fuerza aplicada asegurará se mantengan en proximidad. Por supuesto, como procede la compactación, algunos de los enlaces que se forman serán rotos para facilitar la compresión adicional. Sin embargo, el efecto total es generalmente un aumento en el número de áreas consolidadas.

Es también importante apreciar que una vez consolidado el material, la presión debe ser quitada y la tableta tiene que ser expulsada de la matriz. Esto introducirá nuevas tensiones en él. Por lo tanto, en el punto máximo de la presión aplicada, debe ser desarrollada una estructura que es bastante fuerte para soportar las nuevas tensiones. Es decir la fuerza mecánica de la tableta será una consecuencia del número de los enlaces restantes después de que salga de la prensa.

La deformación plástica no es espontáneamente reversible, sino es tiempo-dependiente, y por lo tanto, la velocidad de prensa de la tableta puede ser un factor importante. Sin embargo, la deformación plástica de continuar durante carga y la eyección puede relevar las tensiones inducidas durante estas partes del ciclo que marca en la tableta, y evita así la falla estructural de la tableta.

### ***Tableteado.***

Toda tableteadora emplea el mismo principio básico. Condensan la mezcla granular o pulverizada de ingredientes en una matriz entre dos punzones; la matriz y sus punzones asociados son puestos en el equipo. El arreglo más simple se ilustra en la le.

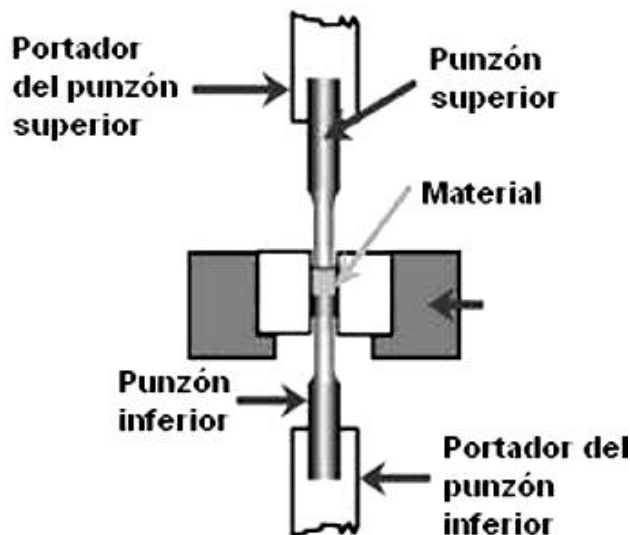


Figura. 15 Sistema de tableteado simple.

El tableteado implica dos procesos distintos: compresión (reducción del volumen) y la compactación (aumento en la fuerza mecánica), no se debe identificar el mecanismo dominante en un caso particular, deben tomarse ambos en cuenta. Además, porque los fenómenos tiempo-dependiente pueden estar implicados, la sensibilidad para prensa debe ser estudiada.

### ***Ciclo simple de la prensa.***

Es conveniente estudiar el proceso básico a este ciclo de tableteado más simple, por ejemplo el de una sola estación. En tal sistema, el ciclo de los movimientos del punzón estará según lo ilustrado en la figura 16, y éstos generarán los perfiles típicos de la fuerza demostrados en la figura 17.



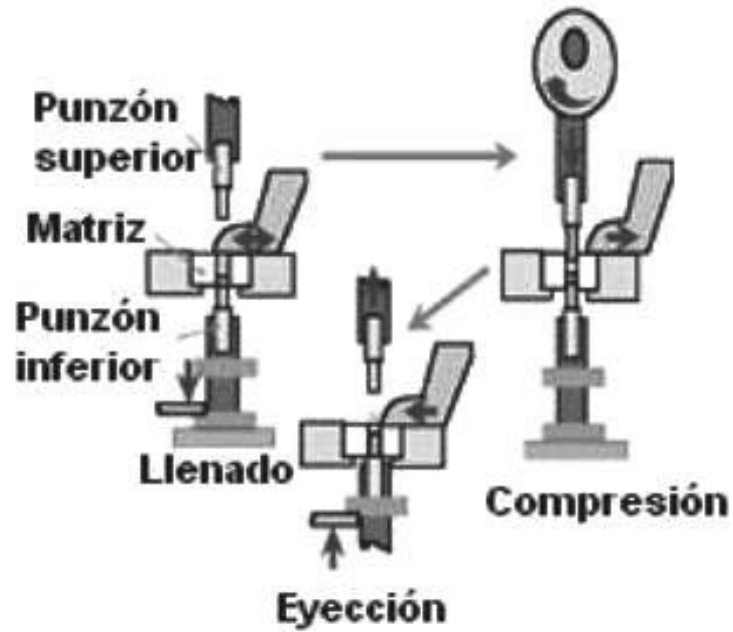


Figura. 16 Ciclo de la tableteadora.

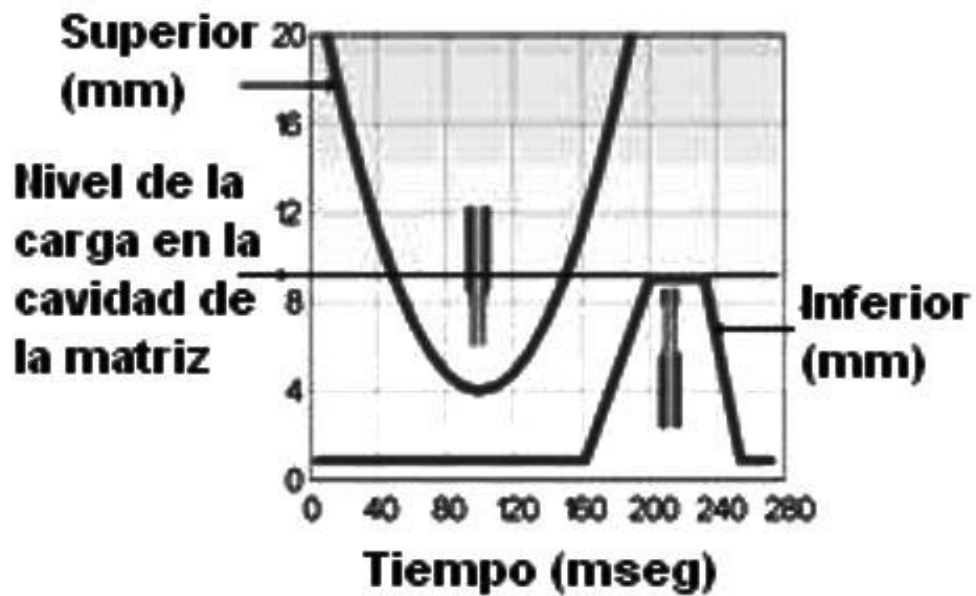


Figura. 17 Ciclo de movimiento del punzón.

Es importante apreciar qué fuerzas están actuando durante el tableteado porque los cambios en las fuerzas aplicadas pueden influir el efecto de otras variables. Por lo tanto, el desarrollo de la formulación se debe realizar bajo condiciones donde la carga máxima aplicada a la masa de la tableta se sabe exactamente. En un acontecimiento de tableteado simple, la fuerza mecánica se aplica al punzón superior,  $F_U$ , que pasa durante el ciclo, y produce las fuerzas de la reacción demostradas en la figura 18:

- ✓ Transmitidas axialmente al sacador más bajo,  $F_L$ .
- ✓ Transmitidas axialmente a la matriz-pared,  $F_D$ .
- ✓ Transmitidas radialmente a la matriz-pared,  $F_R$ .

Y puesto que debe haber un equilibrio axial de fuerzas, entonces:

$$F_U = F_L + F_D$$

8

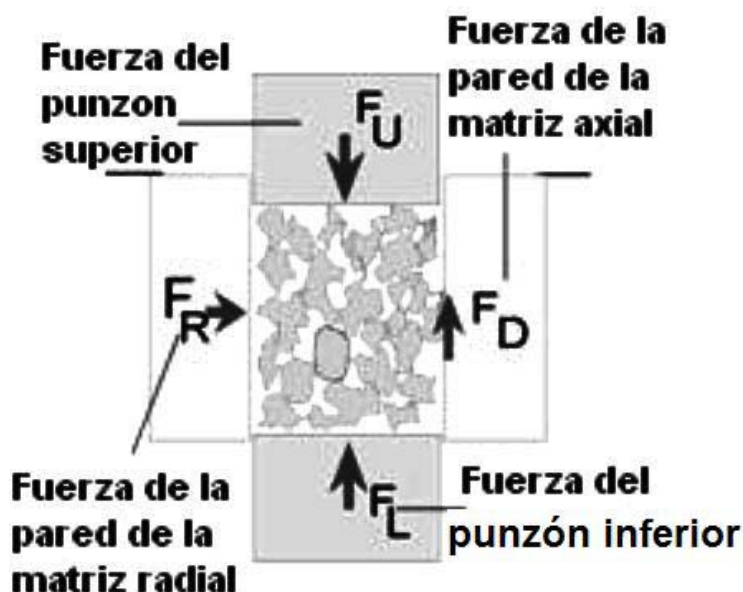


Figura. 18 Fuerza que actúan en un sistema simple.

### **Geometría del sistema.**

Si el sistema simple incorpora herramientas cilíndricas con superficies planas, podemos distinguir las características siguientes de mantener material en la matriz.

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

$$v_v = v_b - v_a \quad 9$$

El grado de los espacios de aire residuales en tabletas desempeña un papel importante en la disolución sumergiendo en el líquido la tableta para desintegrarla. Será conveniente considerar estos espacios vacíos en términos de la cantidad sin dimensiones llamada la porosidad,  $\varepsilon$ , definida como sigue:

$$\varepsilon(\%) = \left( \frac{1-v_a}{v_b} \right) \times 100 \quad 10$$

### **Perfiles fuerza-tiempo.**

Es importante apreciar para un sistema dado de condiciones de prensado, la fuerza generada como resultado de los movimientos del punzón es una función del volumen verdadero del sólido en la cavidad de la matriz y no del peso. Esto lleva a pruebas comparativas que se deben realizar con los pesos de la compresión ajustados desde el valor

de la densidad verdadera, para dar un volumen verdadero constante del sólido en la matriz durante cada experimento.

Uno de los diagramas más simples que se pueden obtener de la instrumentación más básica en una tableteadora, es la fuerza de la compactación contra perfil del tiempo, como se muestra en la figura 19. El área debajo de esta curva es indicativa de la resistencia que el material ofrece al proceso de compactación.

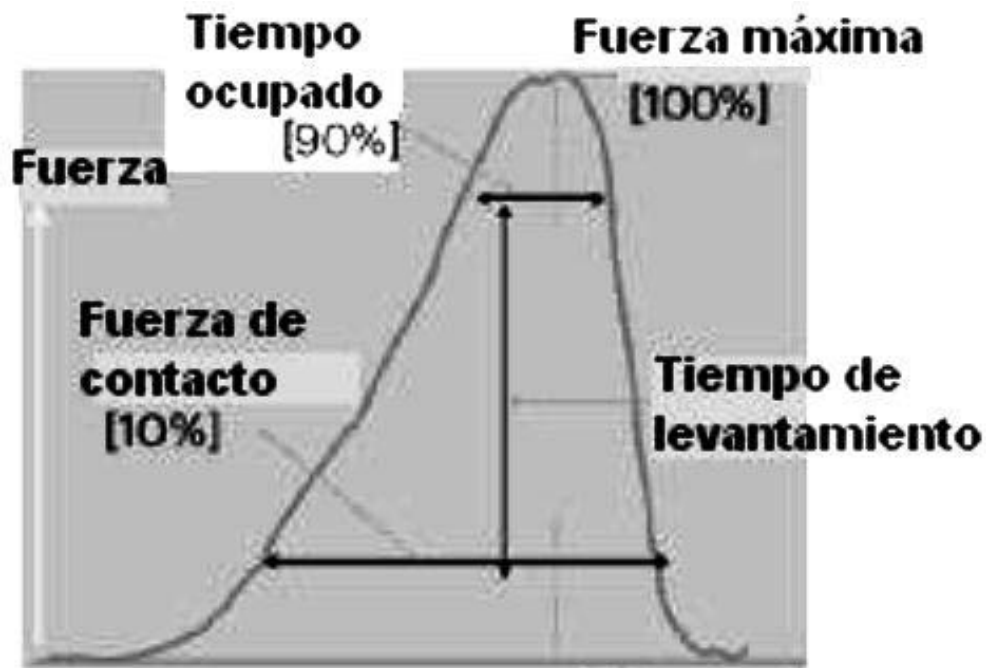


Figura. 19 Perfil de compactación Vs tiempo.

Más específicamente, si el acontecimiento de la compactación se realiza lentamente, después el cociente del área a la fuerza máxima, sobre el área de la fuerza máxima, da una indicación aproximada del grado de la recuperación elástico. Las dos áreas deben ser iguales si el material es perfectamente elástico, y el cociente será más grande la

fractura más frágil o la deformación del plástico domina el comportamiento del material.

### ***Compresibilidad.***

Al final del proceso de compresión ocurre cuando los espacios de aire se eliminan totalmente. Y con frecuencia hay una relación inversa entre la porosidad residual y la fuerza del compacto. Esta porosidad que cambia de la masa de la tableta durante el ciclo del tableteado es conveniente y valiosa después del grado de compresión alcanzado como resultado de la fuerza aplicada. Varios investigadores han procurado analizar la porosidad contra diagramas de la fuerza, y muchas ecuaciones se han propuesto para la región de la fuerza en la cual se producen la mayoría de las tabletas. Todas estas ecuaciones incluyen un término para la porosidad inicial de la masa, momentos antes que se aplica la carga. Esto significa eso para una fuerza aplicada dada, la porosidad final depende de la porosidad inicial.

### ***Modelo de Heckel.***

Entre estas muchas ecuaciones que relacionar la porosidad a una carga aplicada se acreditado generalmente a Heckel que se ha utilizado extensamente en estudios de tableteado, produciendo los datos similares a ése demostrado en la figura 20.

Se basa sobre una ecuación que implica la suposición que el material se comporta de una manera análoga a una reacción de primer orden, donde los poros son los reactantes, es decir.

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

11

Donde  $D$  es la densidad inicial del polvo,  $P$  es la presión aplicada,  $K$  y  $A$  son constantes obtenidas experimentalmente.



Figura. 20 Ejemplos de la ecuación de Heckel.

Observe que una alta cuesta es indicativa de una presión baja de la producción y por lo tanto el comportamiento plástico se debe esperar en las cargas aplicadas bajas, y viceversa. Sigue que los materiales que son frágiles en naturaleza tienden a dar valores bajos para las cuestas de la gráfica de Heckel.

La región curvada en el extremo inferior de la escala de la presión en los diagramas de Heckel ha recibido la atención adicional y se ha relacionado con la etapa inicial de la compactación. Debe ser observado que la ecuación de Heckel predice que como la porosidad tiende a cero

en presiones más altas, los valores del eje de "y" de la gráfica tenderán a infinito, y por lo tanto la región linear debe ser limitante.

Los datos de la porosidad se pueden obtener de una medida de la matriz usando la instrumentación que sigue los movimientos del punzón a través del ciclo de compactación. Alternativamente, las medidas de la geometría de la tableta fuera de la matriz pueden ser hechas cuando se ha expulsado la tableta. Es importante apreciar que los datos obtenidos de las dos técnicas pueden ser perceptiblemente diferentes, puesto que la última incluye cualquier extensión de la tableta como resultado de la recuperación elástica al quitar la carga. Por esta razón, el método para obtener datos de la porosidad debe ser indicado claramente.

### ***Modelo de Kawakita***

Esta ecuación tiene mejor aplicación para polvos farmacéuticos elásticos e indica que se debe prestar atención particular a la medida del volumen inicial  $V_0$ . Es generalmente aceptada esta ecuación, es mejor usarla para presiones bajas y porosidades altas.<sup>23</sup>

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad 12$$

Donde  $P$  es la presión aplicada al polvo,  $C$  es la porosidad del polvo,  $\frac{1}{a}$  y  $\frac{1}{ab}$  representan constantes de Kawakita.

### **J. T. Fell – J.M. Newton.**

La fuerza de tensión de la tableta fue calculada usando la ecuación de Fell-Newton.<sup>24</sup>

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

13

Donde  $\sigma_t$  es la fuerza de compresión del polvo,  $F_t$  es la fuerza que se requiere para romper la tableta,  $\pi, t D$  representan la constante pi, espesor y diámetro de la tableta.

### **Modelo de E. E. Walker.**

La ecuación de la compactación relaciona una cierta medida del estado de consolidación de un polvo, tal como la porosidad, volumen o volumen relativo o radio vacío, con una función de la presión de compactación. Walker trazó volúmenes relativos de acuerdo al polvo contra el logaritmo de la presión aplicada.<sup>23</sup>

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

14

Donde  $V$  es el volumen del polvo,  $a_1$  y  $K_1$  constantes inespecíficas de Walker.

### **Modelo de I. Shapiro.**

Una ecuación primeramente sugerida por él ha sido mostrada para ajustar los resultados obtenidos para muchos materiales farmacéuticos. Propuso un modelo para la reducción de la porosidad de un polvo durante la compactación bajo la forma de primer orden que relaciona el proceso de presión con la porosidad.

$$\ln \frac{1}{\varepsilon} = \ln \frac{1}{\varepsilon_0} + KP$$

15



Donde  $\varepsilon$  y  $\varepsilon_0$  representan la porosidad del polvo a una presión ejercida y la porosidad inicial del polvo,  $K$  y  $P$  representa la constante obtenida experimentalmente y la presión ejercida respectivamente.

### ***Distribuciones de la densidad en compactos.***

Una propiedad intrínseca asociado con materiales compactos en una matriz es el desarrollo de un patrón típico de densidad. El cual es demostrado en la figura 21, por una compactación doble terminada (como una tableteadora rotatoria), un resultado posible de este fenómeno y puede ser la causa de la base dura típica encontrada en algunas tabletas (visto durante pruebas de desintegración). Es más probable estar presente en fuerzas aplicadas más altas y cuando el espesor diámetro es grande.

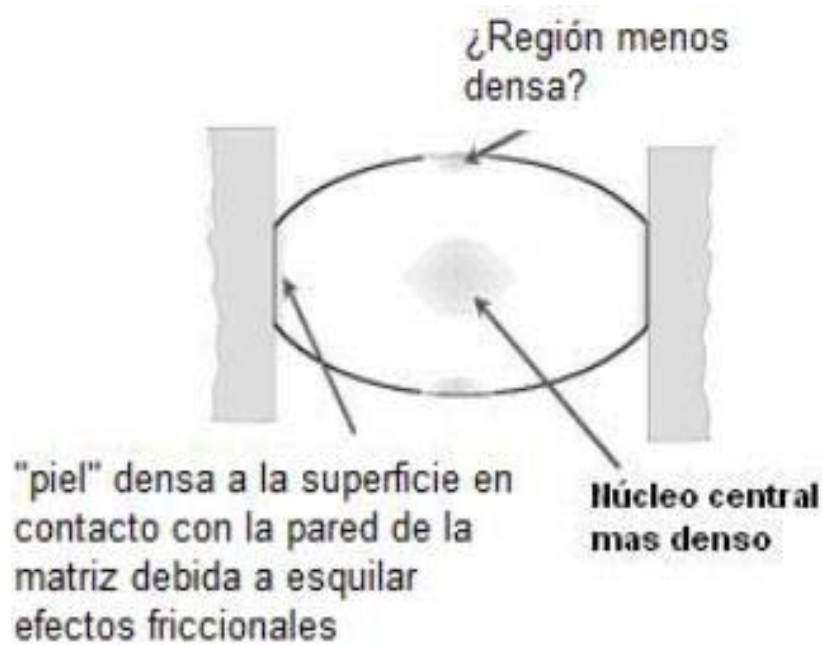


Figura. 21 Distribución de densidad dentro de la tableta.

### ***Efectos de fricción.***

Una de las manifestaciones más comunes de la presión son las fuerzas en las superficies es el fenómeno de la fricción. Este efecto opone el movimiento relativo entre dos superficies sólidas en contacto, de modo que en ausencia de una fuerza sostenida, el movimiento disminuye. La ecuación más simple para describir la fricción entre los materiales de la tableta y la pared de la matriz es:

$$FD = \mu_w FR \quad 16$$

Donde está el coeficiente promedio  $\mu_w$  de fricción de la matriz-pared, un factor adicional importante que ahora será considerado.

Los efectos de fricción desempeñan indudablemente un papel importante en el progreso de la secuencia de compresión del tableteado, y podemos distinguir dos componentes importantes:

La fricción de entre partículas, presentándose entre partícula/partícula los cuales se pueden expresar en términos de un coeficiente de fricción interarticular y que sea más significativo en cargas aplicadas más bajas. Los materiales que reducen este efecto se refieren como deslizantes; silicona coloidal es un ejemplo conocido.

Fricción de la matriz-pared, cuando el material es presionado contra la pared de la matriz y descendido y expresado como  $\mu_w$ , el coeficiente de fricción de la matriz-pared. Este efecto llega a ser dominante en fuerzas aplicadas más altas, una vez que el reacomodo de partículas haya cesado, y es un factor particularmente importante en el tableteado. La mayoría de las tabletas contienen una cantidad pequeña cantidad de aditivo para reducir la fricción de la matriz-pared y que se llaman lubricantes; estearato del magnesio es la opción más popular.

Una medida de esta fricción matriz-pared puede ser obtenida recogiendo datos de FL y los datos de FU de una sola estación en diversos cocientes de H/D y después la aplicación de una ecuación de la forma:

$$\ln \frac{FL}{FU} = \frac{kH}{D} \quad 17$$

Donde la k constante incluye un término para el promedio  $\mu_w$ .

Los resultados experimentales demuestran que en sistemas no lubricados la relación exacta es extensamente variable, pero hay una

tendencia definida para que la lubricación de la matriz-pared dé lugar a cocientes constantes de  $\frac{FL}{FU}$ .

Algunos materiales también tienden para adherir a las caras del punzón, y así un tercer grupo de aditivos se reconoce que reducen al mínimo estos fenómenos y se llama los anti-adhesivos. El talco es un ejemplo común.

### ***Retiro de la carga y eyección de la tableta.***

El tableteado es una operación cíclica dinámica en que una carga está aplicada y se debe entonces retirar para facilitar la eyección de la tableta de la matriz. La fuerza de la tableta así producida, es por lo tanto, una función de esos enlaces hechos durante la carga los cuales permanecieron después de eliminar ésta y de la eyección del ciclo. Por esta razón, es importante estudiar el acontecimiento entero de la compactación y evalúe la región más allá del punto de la carga máxima.

### ***Retiro de la carga aplicada.***

Mientras que el punzón superior se mueve lejos desde la superficie de la tableta que sigue el punto de la penetración máxima en la matriz, la tableta puede ampliarse debido a la recuperación elástica o a la recuperación viscoelástica. Este es un proceso muy rápido, mientras que el último puede incluso continuar después de que la tableta se expulse de la matriz.

### ***Eyección.***

El proceso de expulsar las tabletas (de la matriz) introduce un nuevo sistema de tensiones en ellas y la estructura de la tableta debe

poder soportarlos. La práctica de incluir un lubricante en formulaciones de la tableta para reducir la fricción en la pared de la matriz desempeña un papel importante en la reducción al mínimo del potencial para la falla de la estructura de la tableta durante la eyección.

Un rastro típico de la fuerza de la eyección instrumentada se demuestra en figura 22. Muchos investigadores han divulgado relaciones entre la fuerza aplicada para producir la tableta y las necesitadas para expulsarlas de la matriz. Entre los más utilizados parece haber aquellos relacionando la fuerza de eyección por unidad de área del contacto de la pared de la tableta a la presión máxima aplicada en la compactación. Muchos materiales dan diagramas lineares, y una pendiente muy inclinada, en éstos indica una sensibilidad indeseable a los niveles de la fuerza de la compactación. Algunos investigadores han utilizado el área bajo la fuerza de la eyección contra el movimiento más bajo del movimiento del punzón de la grafica para obtener un trabajo de la eyección.



Figura. 22 Rastro de eyección típico.

### ***Potencial de consolidación.***

Una de las características esenciales principales de una tableta es que posee fuerza mecánica adecuada. Por lo tanto, el segundo componente principal del proceso de la compactación (además de la compresión) es el aumento en la fuerza mecánica de la masa de la tableta así como el aumento la carga. Este fenómeno llamado consolidación y el efecto de cada variable concebible en fuerza de la tableta se ha estudiado extensamente.

### ***Fuerza de compactación contra fuerza de la tableta.***

Una de las pruebas más comunes es hacer tabletas a diversas fuerzas sabidas de compactación y determinar su dureza. Algunos ejemplos típicos de la fuerza de la compactación contra datos de la dureza de la tableta se demuestran en la figura 23. La excesiva fuerza

de compactación generalmente es resultado en un pequeño aumento en dureza de la tableta y puede incluso conducir a una pérdida de fuerza. Una vez más debe ser observado que una pendiente muy inclinada en tales gráficas es indicativa de una sensibilidad pronunciada a los niveles de la fuerza de la compactación que pudieron ser una fuente de problemas en un ambiente de la producción.

La información valiosa, que este tipo de datos puede proporcionar durante el desarrollo de la formulación, pone la fuerza de la compactación contra perfiles de fuerza de tensión arriba en la lista de pruebas esenciales. Sin embargo, los datos (pendientes) generados de los perfiles dan poca indicación de mecanismos fundamentales de facilitar la mejora de la formulación, si la fuerza aceptable no se alcanzada.

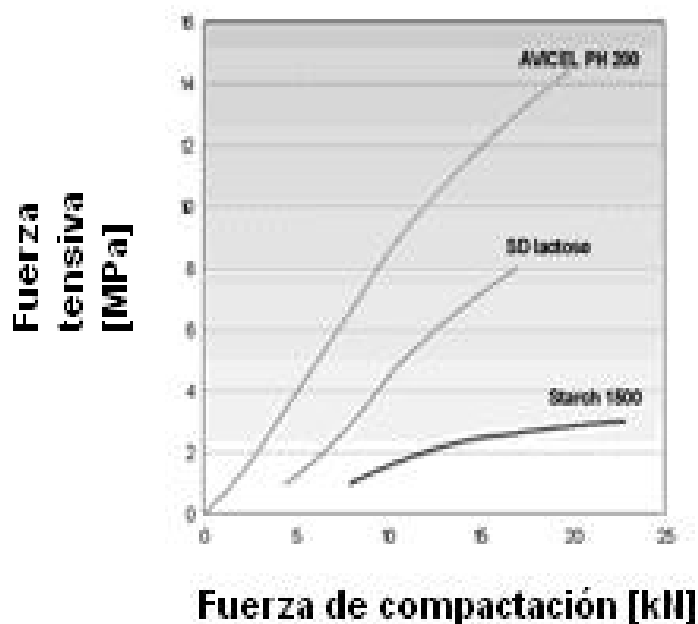


Figura. 23 Fuerza de compactación Vs fuerza de la tableta.

### ***Energía implicada en la compactación.***

Intuitivamente, uno puede anticipar que la energía necesaria para formar una tableta debe ser un parámetro más importante para estudiar el proceso que usando la fuerza de la compactación. Se ha observado ya que algunos de los enlaces formados entre las partículas estarán rotos para facilitar la compresión. En materiales que formen fácilmente enlaces o enlaces fuertes, una mayor resistencia a esta compresión pueden ser anticipados, que para éstos donde está pobre el enlace. La facilidad con la cual la máquina puede comprimir el material puede por lo tanto, ser indicativa de fuerza potencial de la tableta.

La cantidad de energía consumida en la secuencia de la compactación es de gran interés porque afecta requisitos de la máquina, y esa proporción almacenada en la tableta conserva capacidad destructiva. El trabajo está implicado en los procesos siguientes que forman una parte del ciclo de la compactación:

1. Para facilitar el cambio de la partícula y superar la fricción entre partículas.
2. Para superar la fricción partícula matriz-pared.
3. Para la deformación elástica.
4. Para romper los enlaces.
5. Para la eyección de las tabletas.
6. Para mover varias partes de la prensa.

El primer elemento implica generalmente solamente una cantidad comparativamente pequeña de trabajo en los primeras etapas de la compactación. La superación de la fricción en la pared del dado debe también ser una necesidad energética mínima si el sistema se lubrica adecuadamente. Los elementos 3, 4 y 5 explican la mayoría de la



energía entregada a la masa de condensación mientras que se aplican las fuerzas apreciables, y muchos estudios se han realizado para intentar y para estimar la contribución de cada uno.

El trabajo requerido para el elemento 6 se puede separar en tiempo de los otros componentes, y eso requerido para mover piezas de la prensa se puede eliminar del sistema de la detección.

### ***Problemas en la tableta.***

Quizás los dos puntos más importantes a apreciar sobre las características de las tabletas son que en la mayoría de los casos, un equilibrio óptimo en el compromiso inherente entre la disolución rápida y la fuerza mecánica esté buscado y sobrepuesto en esta necesidad, sea un requisito para una dosificación uniforme exacta entre las tabletas en un lote y en diferentes lotes. Muchos de los problemas comunes con las tabletas se presentan debido a la falta de esfuerzos de resolver estos criterios.

En esta sección, ésos que procesan factores, que puede influenciar estas cualidades importantes de tabletas farmacéuticas, serán repasados brevemente.

### ***Perfil del lanzamiento.***

Los factores principales de la formulación encontrados para afectar el perfil del lanzamiento del fármaco en las tabletas farmacéuticas podían incluir cambios en:

- ✓ Eficiencia del desintegrante.
- ✓ Características de unión.
- ✓ Propiedades del lubricante.

- ✓ Distribución de tamaño de partícula.
- ✓ Nivel de la humedad

Semejantemente, los factores del proceso que afectaban el perfil pueden incluir:

- ✓ Fuerza excesiva de la compactación.
- ✓ Lubricante Sobre-mezclado.
- ✓ Un tiempo de detención más largo.
- ✓ Cambiar en el volumen de densidad.
- ✓ Segregación de ingredientes.

Algunos de estos factores afectan el proceso de desintegración, que es generalmente un precursor requerido a la disolución, y son necesarios para la absorción del medicamento. Así, todos los pasos que conducen al último proceso deben ser considerados cuidadosamente.

### ***Variación del peso.***

La uniformidad en el contenido del principio activo entre las tabletas dentro de un lote es un requisito importante, y es afectada por el proceso que actual de tableteado. Un factor obvio que contribuye a esta uniformidad es la variación en pesos individuales de la tableta, y las razones relacionadas a la formulación de uniformidad de peso pobre incluyen cambios en:

- ✓ Distribución de tamaño de partícula.
- ✓ Densidad a granel.
- ✓ Nivel de la humedad.
- ✓ Forma de un ingrediente importante.

Los factores que pueden afectar la variación del peso ser:

- ✓ Longitudes más bajas incomparables del punzón.
- ✓ Relleno desigual de la matriz.
- ✓ Ajustes pobres de la tolva y del alimentador.
- ✓ Colección del producto durante el inicio y paro de la presión.
- ✓ Piezas defectuosas de la máquina tales como levas y componentes de la colección del polvo.

### ***Uniformidad de contenido.***

Todos los factores antedichos contribuyen a la uniformidad de contenido, pero además, este problema se puede también causar por la distribución no uniforme del principio activo en la alimentación y/o la segregación, y por la pérdida preferencial de este como durante el tableteado. Es importante apreciar que incluso la máquina más sofisticada de la tableta puede no poder compensar un material esencialmente malo de la alimentación, y es la responsabilidad de los formuladores asegurarse de que las máquinas están alimentadas con formulaciones del carácter robusto.

### ***Problemas mecánicos en la fuerza.***

La fuerza mecánica de tabletas se puede describir en varias maneras, incluyendo la fuerza requerida para fracturarlas. La resistencia a la abrasión superficial es también una prueba común y se expresa en términos de valor de la friabilidad.

Entre los problemas con la integridad mecánica de las tabletas encontradas durante la fabricación están capping (formación de una capa superior), laminación, astillado (chipping), tensión de

agrietamiento y adhesión (sticking) picado de la superficie (picking) del material a las caras del punzón, según lo ilustrado en la figura 24.

La fuerza de una tableta se puede ver afectada por los siguientes parámetros:

- ✓ Fuerza de la compactación y cantidad de la compactación.
- ✓ Mecanismos dominantes de la deformación.
- ✓ Factores de la formulación.
- ✓ Humedad.

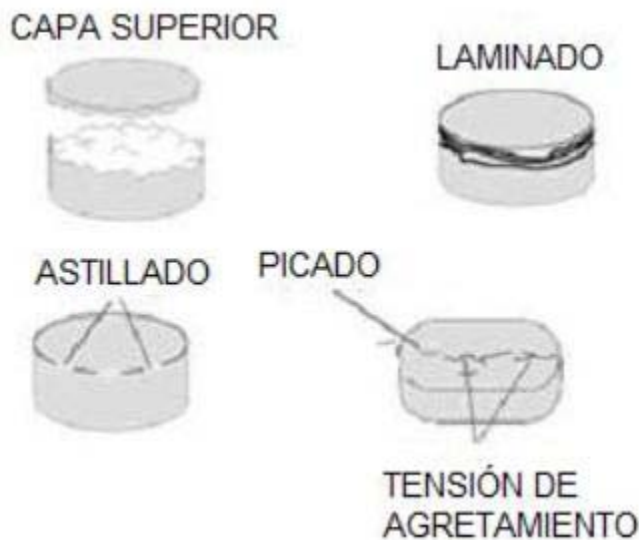


Figura. 24 Problemas comunes de la fuerza en la tableta.

### ***Formación de capa superior (capping) y laminación.***

Capping es el fenómeno donde la parte superior de la tableta se separa horizontalmente de la base durante la eyección, o durante la dirección subsecuente. Algunos de los factores que pueden contribuir a este defecto se enumeran en la tabla 4. La aparición de grietas en las

tabletas a lo largo de varios planos horizontales se llama laminación y los mismos factores pueden contribuir a este problema.

Tabla 4 Algunas causas de capping

<i>Proceso relacionado</i>	<i>formulación relacionada</i>
Aire encerrado.	Efecto insuficiente de unión.
Fuerza excesiva de compactación.	Contenido de agua.
Opción pobre de las herramientas.	Recuperación elástica excesiva
Herramientas dañadas.	Cambio de morfología.
Incorrecto recorrido fijado	

### ***Astillado (Chipping)***

A veces las tabletas que dejan la prensa, o durante la dirección subsecuente y operaciones de capa, se encuentran para tener virutas pequeñas el faltar de sus bordes. Este defecto se describe como astillado y, además de las deficiencias obvias de la formulación, puede ser causado por las condiciones de la compactación que hacen las tabletas demasiado suavemente o demasiado frágiles. Los ajustes incorrectos de la máquina, especialmente la placa del despegue de la eyección y la dirección excesivamente áspera de tabletas a granel después de que salgan de la prensa, pueden ser factores adicionales. La prueba de la friabilidad es un buen indicador de una tendencia inherente para una hornada dada del producto a la viruta y debe ser un chequeo rutinario del en-proceso.

### ***Tensión de agrietamiento.***

A veces las pequeñas grietas finas, se pueden observar en la superficie superior e inferior de las tabletas, o más raramente en la pared figura 24. Se refieren éstos mientras que las grietas de la tensión

y en algunos casos pueden ser un problema incipiente que no se detecta hasta que se hacen las tentativas de cubrir las tabletas, durante el empaquetado, o en la inspección visual final. Puede ser observado que el remedio para agrietas de la tensión puede implicar cambios significativos a la formulación o al proceso, incluyendo la geometría de los útiles.

### ***Picado (Picking)***

A veces, una cantidad pequeña del material de la tableta puede adherirse a las caras del punzón, y esto se refiere como picado. Mientras que las tabletas se hacen en repetidas ocasiones en esta estación, el problema empeora a medida que el material se añade más y más a la cara del punzón. El problema tiende para ser más frecuente en punzones superiores. Entre los remedios para este fenómeno están esos enumerados en la tabla 5.

Tabla 5 algunas correcciones para picking.

- Sustituir el material bajo de MPt.
- Optimizar el nivel de humedad.
- Bajar la temperatura de proceso.
- Aislar las superficies del punzón.
- Avoid certain embossing

## Monografía de principios activos empleados.

**Acetaminofén.** Es un fármaco común analgésico y anti-pirético que se utiliza para el alivio de la fiebre, los dolores de cabeza, y otros dolores. El paracetamol es también útil en el manejo de un dolor más severo, permitiendo dosificaciones más bajas de los principios activos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs). Es un ingrediente importante en medicaciones numerosas del frío y de la gripe, así como muchas analgesias de la prescripción. Es seguro para el uso humano en dosis recomendadas, pero debido a su disponibilidad amplia, las sobredosis deliberadas o accidentales son bastante comunes.

**Propiedades:** El acetaminofén es extensamente usado como analgésico y antipirético alternativo de la aspirina en pacientes seleccionados (casos de úlcera péptica, gota, hemofilia, etc.), cuando existe dolor leve o moderado en cefaleas, mialgias, artralgias y en el postoperatorio; también en pacientes con cuadros febriles de diversa etiología.<sup>1,3</sup>

**Nombres químicos y sinónimos:** N-(4-hidroxifenil) acetamida<sup>19</sup>, 4'-hidroxiacetanilida, p-acetaminofenol, N-acetil-p-aminofenol, p-acetilaminofenol, paracetamol, acetaminofén.

**Descripción:** Polvo cristalino o cristales blancos, incoloro, con sabor amargo.<sup>1</sup>

**Formula condensada:** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

**Peso molecular:** 151.16

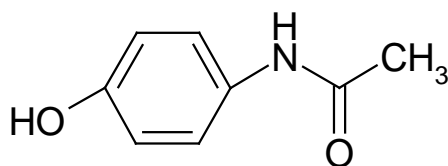
**pKa** 9.51

$$d_4^{21} = 1,293^{19}$$

**Punto de fusión:** 168-172° C

**Solubilidad:** 1g en 70 mL de agua, 20mL de agua en ebullición, 10mL en alcohol, 50 mL en cloroformo, 40 mL en glicerina, levemente soluble en éter.

**Farmacocinética y metabolismo:** Después de ingerir el acetaminofén, éste se absorbe en forma rápida y casi completa en el tubo gastrointestinal. Su concentración plasmática llega a un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media en plasma es de unas dos horas después del consumo de dosis terapéuticas. Se distribuye de manera relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Después de dosis terapéuticas, en orina es posible identificar 90% a 100% del fármaco, en las primeras 24 horas.<sup>3</sup>



Formula desarrollada

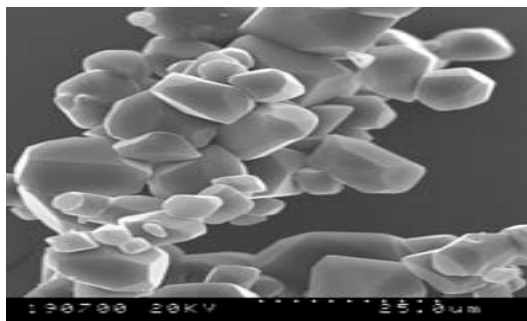


Figura. 25 Imagen preparada por microscopía electrónica de barrido.



**Naproxeno.** Es un fármaco antiinflamatorio no-esteroide (AINE) de uso general para la reducción de suave para moderar el dolor, fiebre, inflamación y tiesura causados por condiciones tales como osteoartritis, artritis reumatoide, artritis, calambres menstruales, tendinitis, bursitis, y el tratamiento del dismenorrea primario.

**Propiedades:** Los principios activos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs) se encuentran en un lugar preponderante dentro de la terapéutica por sus propiedades antiinflamatorias en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, así como también por sus efectos analgésicos y antipiréticos. Dentro de este grupo, han tenido especial éxito los derivados del ácido propiónico, tales como el naproxeno el cual es un potente FAINE con propiedades analgésicas y antipiréticas. <sup>1,3,5</sup>

**Nombres químicos y sinónimos:** Ácido-(s)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftaleno-acético<sup>19</sup>, ácido d-2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico; naxen.

**Descripción.** Es una sustancia cristalina, inodora de color blanco a blancuzco.

**Formula condensada:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>.

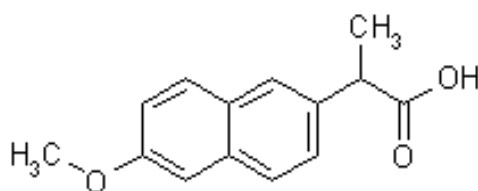
**Peso molecular:** 230.26

**pKa** 4.2

**Punto de fusión.** 156° C.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua a pH; totalmente soluble en agua a pH 8 o más escasamente soluble en alcohol.

**Farmacocinética y metabolismo:** Después de ingerido, el naproxeno se absorbe en su totalidad. La rapidez de la absorción pero no la magnitud de ella es fluida por los alimentos en estomago. Las concentraciones máximas en plasma se obtienen en término de dos a cuatro horas, y a veces un poco más, después de administrar naproxeno sódico. La vida media de este compuesto en plasma es de unas 14 horas, cifra que aumenta dos tantos en ancianos de tal modo que en ellos se necesita a veces ajustes de la dosis. Los metabolitos del naproxeno se excretan casi por completo en la orina. En promedio 30% del fármaco muestra 6-desmetilación y gran parte de este metabolito, así como el propio naproxeno se excretan en forma de glucorónido u otros conjugados.<sup>3</sup>



Formula desarrollada

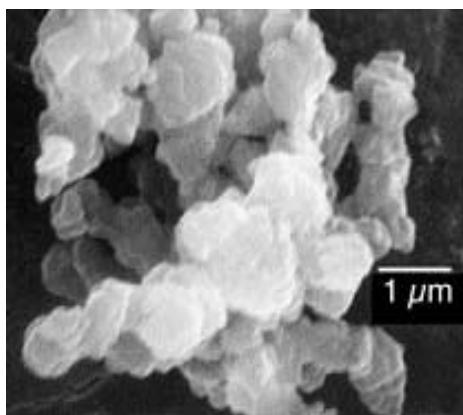


Figura. 26 Imagen preparada por espectroscopia electrónica de barrido.

# *Capítulo II*

# JUSTIFICACIÓN

El trabajo realizado tiene como finalidad entender el comportamiento que presentan diferentes principios activos al ser sometidos a diferentes presiones, sin haber empleado excipientes durante el proceso, mediante modelos matemáticos que se emplean para interpretar el comportamiento de las densidades y/o porosidad de los estos y comparar principios activos finos y coprocesados.

# *Capítulo III*

## OBJETIVOS

## General

- Evaluar y comparar el comportamiento de compactación de diferentes principios activos mediante la utilización de modelos matemáticos.

## Particulares

- Evaluar la reología de los principios activos: acetaminofén, acetaminofén DC90, naproxeno base y naproxeno sódico.
- Establecer intervalos de presiones y peso, para la obtención de tabletas mediante el proceso de compresión directa.
- Evaluar parámetros de calidad finales de la tableta: altura, dureza, tiempo de desintegración, friabilidad.
- Determinar el comportamiento que ejerce la presión sobre la porosidad, entre los principios activos mediante la aplicación de distintos modelos matemáticos.
- Diferenciar el comportamiento de compactación de principios activos finos y los principios activos coprocesados.

# *Capitulo IV*

DESARROLLO  
DESARROLLO  
EXPERIMENTAL  
EXPERIMENTAL

Durante la evaluación reológica se verifico la limpieza de los equipos, material de laboratorio y se identificaron las aéreas de trabajo; durante el desarrollo de cada prueba se porto bata blanca cerrada, cofia, cubrebocas y guantes de látex.

**Distribución de tamaño de partícula.** Se identificó y registró el peso incluyendo la base; los tamices 200, 100, 80, 60, 35 y 20. Se ordenaron en columna en forma ascendente y colocando dentro del tamiz 20 exactamente alrededor de 100 gramos del principio activo, se tapo y se colocó en el Rotap con el dispositivo de seguridad. Conectar y operar durante 10 minutos, apagar y desconectar el equipo. Con precaución retirar la columna del equipo y pesar nuevamente cada tamiz. Se determino la cantidad en % de polvo retenido en cada tamiz de acuerdo a la fórmula 1.

**Densidad aparente, densidad compactada.** Colocar una probeta inclinada a  $45^\circ$  en referencia a la mesa de trabajo 30 gramos del principio activo y evitando que este se deposite en la paredes de la probeta y sin movimientos bruscos colocar en posición vertical la probeta ( $V_i$ ). A continuación colocar y sujetar la probeta en el medidor de volumen con vibración modelo ERWEKA (a un periodo de vibración de 1 minuto), operar el equipo por un minuto, repetir la operación hasta obtener un volumen constante ( $V_f$ ). Determinar las densidades aparente y compactada de acuerdo a las fórmulas 2 y 3 respectivamente. Obtener el % de compresibilidad de acuerdo a la fórmula 5

**Densidad verdadera.** Se pesó un picnómetro limpio y vacío ( $p_1$ ), dosificar hasta el aforo con agua purificada y pesar nuevamente ( $p_2$ ), posteriormente se lavó y seco el picnómetro. Dosificar hasta el aforo con vaselina liquida y pesar ( $p_3$ ), vaciar la vaselina y adicionar



aproximadamente 3,5 gramos de muestra y pesar (p4) posteriormente se dosifica con vaselina hasta la mitad y reposar durante 10 minutos, posteriormente aforar con vaselina nuevamente y pesar (p5) al termino lavar muy bien y enjuagar con acetona y agua el picnómetro; la densidad de acuerdo a la fórmula 4.

**Velocidad de flujo.** Se peso exactamente alrededor de 10 gramos del principio activo; se ajustó el nivel de apertura en posición No. 5 del flujometro y se colocó en la salida del embudo un vaso de precipitado previamente identificado y pesado, dentro del embudo agregar la muestra, operar simultáneamente el medidor de flujo y el cronometro al finalizar la prueba se peso el vaso de precipitado nuevamente, esta prueba se realizo por quintuplicado. La velocidad de flujo se calculo de acuerdo a la fórmula 6.

**Angulo de reposo.** Verificar la mesa de trabajo que esté limpia y nivelada. Se coloco un soporte universal con un anillo metálico y un embudo de vidrio dentro de este, verificando que la distancia entre la salida del embudo y la superficie de la mesa de trabajo sea de 5 centímetros donde se coloca papel milímetro para medir el diámetro. En la salida del embudo se tapo con papel aluminio y se peso exactamente alrededor de 10 gramos del principio activo, se colocó dentro del embudo lentamente y se retiro el papel aluminio de la salida dejando fluir libremente la muestra. Tener cuidado al medir la altura con ayuda de un vernier y el diámetro con el papel milimétrico. Esta prueba se realiza por quintuplicado. Obtener el ángulo de reposo de acuerdo a la fórmula 7

**Fabricación de la tableta.** Para el tableteado se utilizó una prensa hidráulica PERKIN ELMER. Dependiendo de la materia prima se establecieron las presiones a trabajar. Se estableció un peso inicial de 500 miligramos de los principios activos y de Estearato de Magnesio la cual revistió el punzón para facilitar la eyección de las tabletas, esta fabricación de tabletas se realizaron de una por vez.

Carga de la matriz, compresión y eyección de la tableta.

Se realizaron los siguientes pasos:

- ✓ Se peso una masa de 500 miligramos de la materia prima y se introdujo en la concavidad del cilindro dentro de la matriz la cual esta previamente ensamblada y cubierta de Estearato de Magnesio.
- ✓ Se coloca el punzón dentro del seno de la matriz.
- ✓ Se coloca la matriz en el plato de la prensa y ajustándolo con vástago roscado.
- ✓ Se ejerce presión con ayuda de la palanca de la prensa hasta alcanzar la deseada.
- ✓ Una vez alcanzada la presión se deja durante 5 segundos la tableta formada y posteriormente se libera la válvula de presión.
- ✓ Retirar la matriz del plato de la prensa y eyectar la tableta formada.

En la evaluación de las tabletas se elaboraron 10 tabletas para su descripción, apariencia altura y peso final. 10 tabletas para la prueba de dureza, 10 tabletas para % de friabilidad y 6 tabletas para tiempo de desintegración.

Para el tiempo de desintegración de naproxeno base y sódico se preparo una solución amortiguadora 0.1M pH 8.0.

En un matraz volumétrico de 1000 mL, disolver 0,523 g de fosfato monobásico de potasio y 16,73 g de fosfato dibásico de potasio. Llevar a volumen con agua.<sup>18</sup>

# *Capítulo V*

RESULTADOS

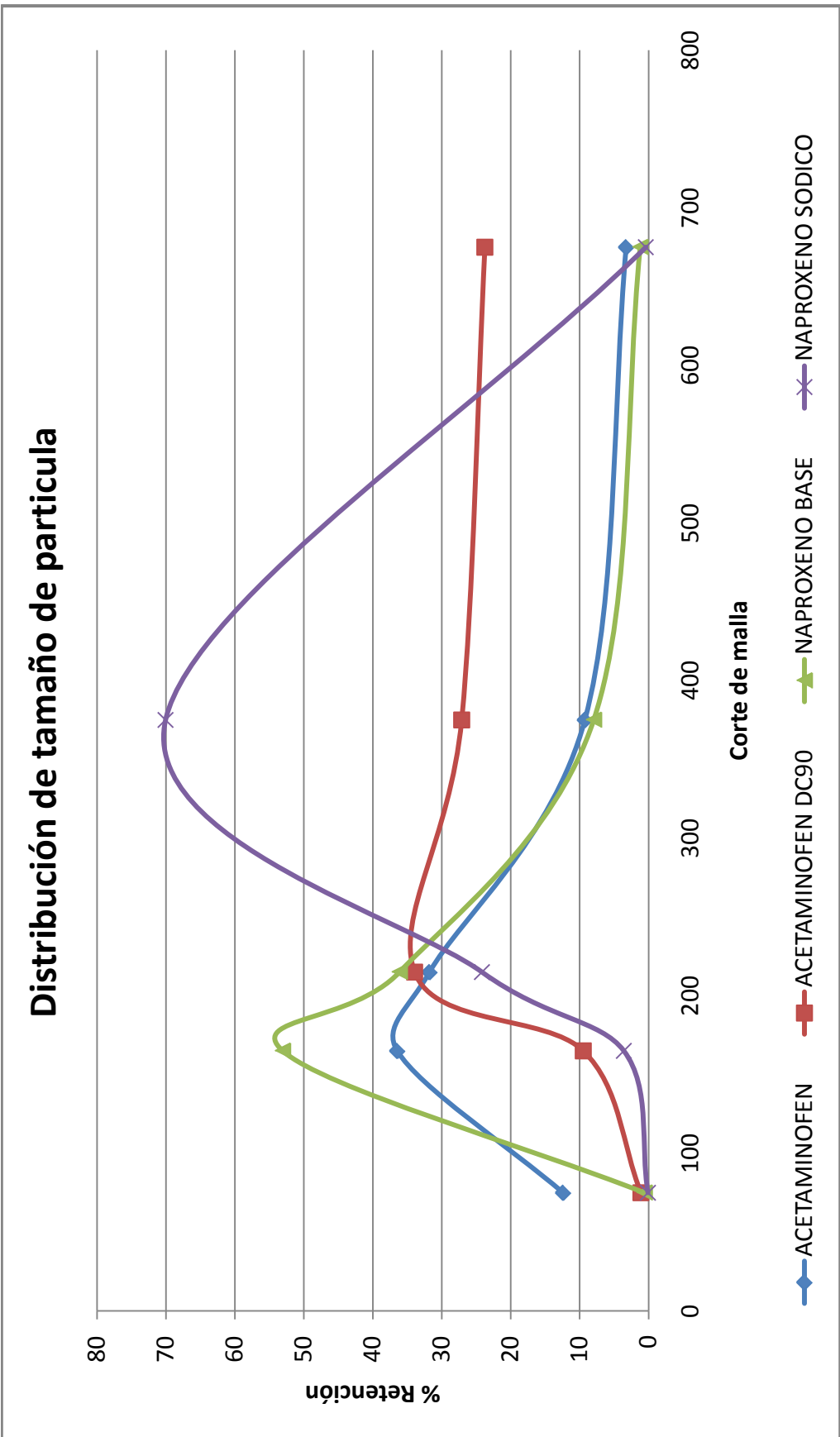
## Reología

Tabla 6 Resumen de la evaluación reológica de cada uno de los principios activos evaluados para la compresión directa.

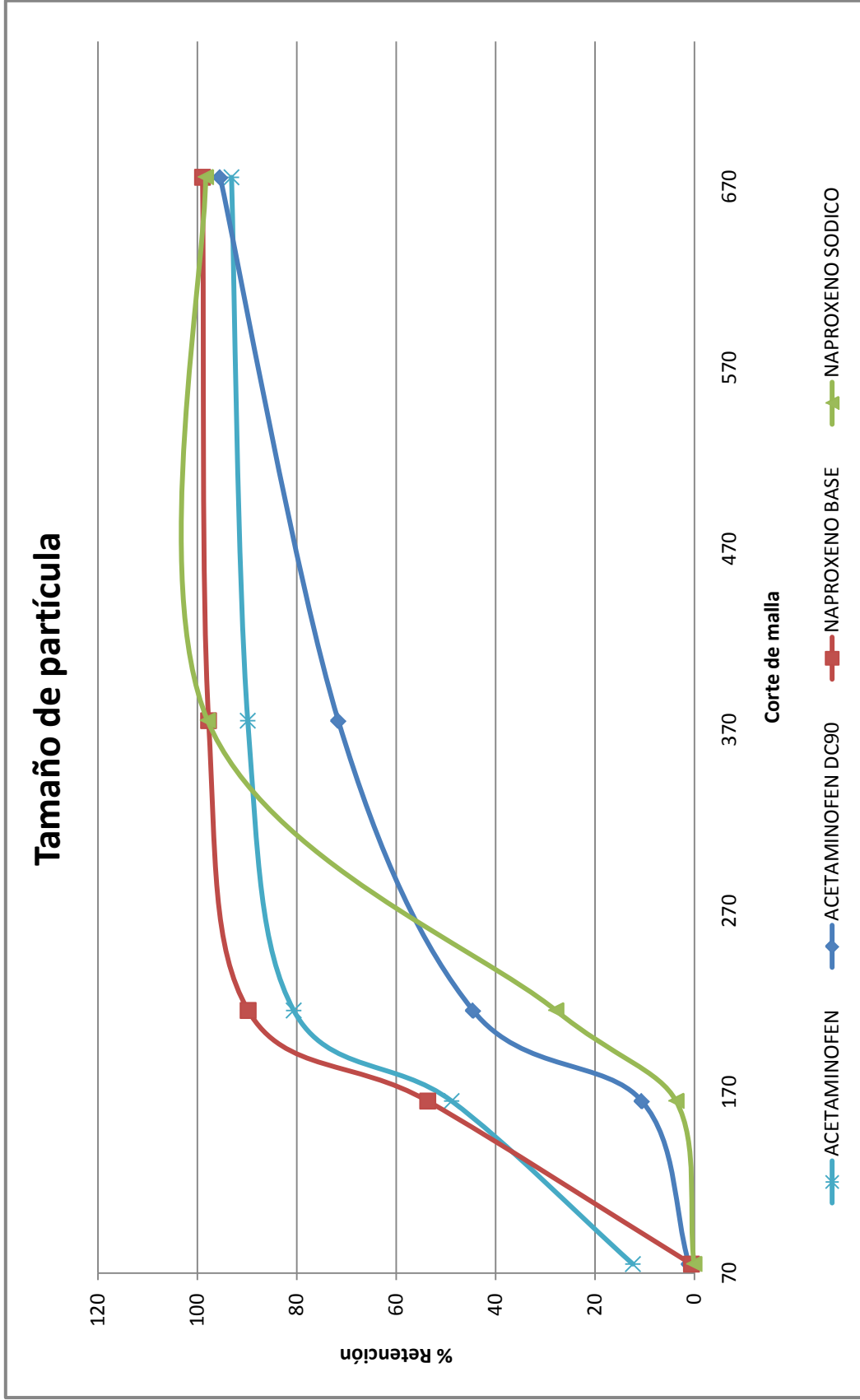
<i>Reología</i>	<i>acetaminofén</i>	<i>acetaminofén DC 90</i>	<i>naproxeno base</i>	<i>naproxeno sódico</i>
Distribución tamaño de partícula. ( $\mu\text{m}$ )	472.69	302.30	515.51	268.61
Densidad aparente (g/mL)	0.263	0.577	0.188	0.423
Densidad compactada (g/mL)	0.429	0.652	0.250	0.732
Densidad verdadera (g/mL)	1.163	1.100	1.028	1.108
% Compresibilidad	38.578	11.50	24.864	42.158
Velocidad de flujo (g/s)	0.949	7.945	0.731	1.324
Angulo de reposo ( $\theta$ )	36.873	22.302	39.248	35.906

Tabla 7 Comparación de lo distribución de tamaño de partícula de los principios activos evaluados para la compresión directa.

<i>Tamiz</i>	<i>Diámetro (<math>\mu\text{m}</math>)</i>	<i>Corte de malla (<math>\mu\text{m}</math>)</i>	<i>acetaminofén</i>	<i>acetaminofén DC90</i>	<i>naproxeno base</i>	<i>naproxeno sódico</i>
			% retenido	% retenido	% retenido	% retenido
20	850	75	11.492	1.116	0.607	0.103
35	500	165	33.871	9.432	52.632	3.593
60	250	215	29.435	33.773	35.830	24.127
80	180	375	8.569	26.978	7.895	69.918
100	150	675	3.024	23.631	1.215	0.411
200	75	850	6.351	4.564	1.012	1.643
Base			100.00	100.00	100.00	100.00



Gráfica 1 Distribución de tamaño de partícula de cada uno de los principios activos evaluados.



Gráfica 2 Tamaño de partícula de obtenido para cada uno de los principios activos evaluados.

## Evaluación de tabletas.

Tabla 8 Datos obtenidos experimentalmente durante la evaluación de tabletas para acetaminofén durante la compresión directa.

<i>Presión (MPa)</i>	<i>Peso (g)</i>	<i>Altura (cm)</i>	<i>% Friabilidad</i>	<i>Dureza (Kp)</i>	<i>Tiempo de desintegración (s)</i>
156.71	0.4431	0.313	Presenta desgaste completo de la tableta	—	Al contacto con el agua
235.07	0.4877	0.331		—	
313.43	0.4966	0.318		0.86	
351.61	0.4964	0.315		0.84	
391.79	0.4935	0.317		0.71	
431.37	0.4957	0.298		0.92	
470.54	0.4967	0.3		1.06	

— no se obtuvo lectura.

Tabla 9 Datos obtenidos experimentalmente durante la evaluación de tabletas para acetaminofén DC 90 durante la compresión directa.

<i>Presión (MPa)</i>	<i>Peso (g)</i>	<i>Altura (cm)</i>	<i>% Friabilidad</i>	<i>Dureza (Kp)</i>	<i>Tiempo de desintegración (s)</i>
78.36	0.4973	0.34	3.97	4.51	59.3
117.54	0.4974	0.321	2.07	7.07	63
156.71	0.4983	0.316	1.99	9.24	64.3
195.89	0.4988	0.306	1.95	10.72	90
235.07	0.4991	0.3	1.69	13.14	100.7
313.43	0.4970	0.297	1.14	16.95	107.3
470.54	0.4981	0.291	1.32	17.96	120
548.90	0.4984	0.291	0.32	17.98	130

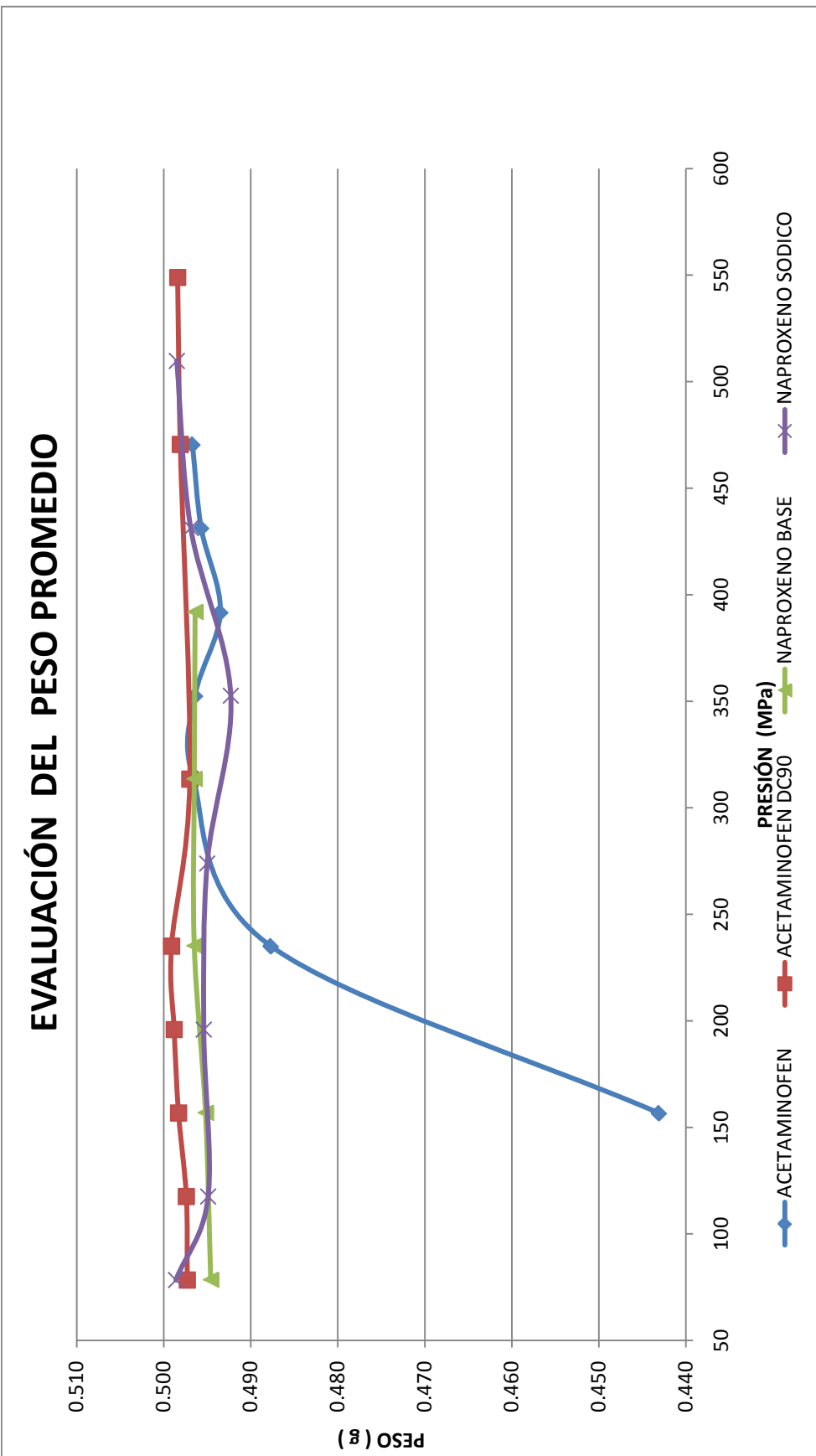


Tabla 10 Datos obtenidos experimentalmente durante la evaluación de tabletas para naproxeno base durante la compresión directa.

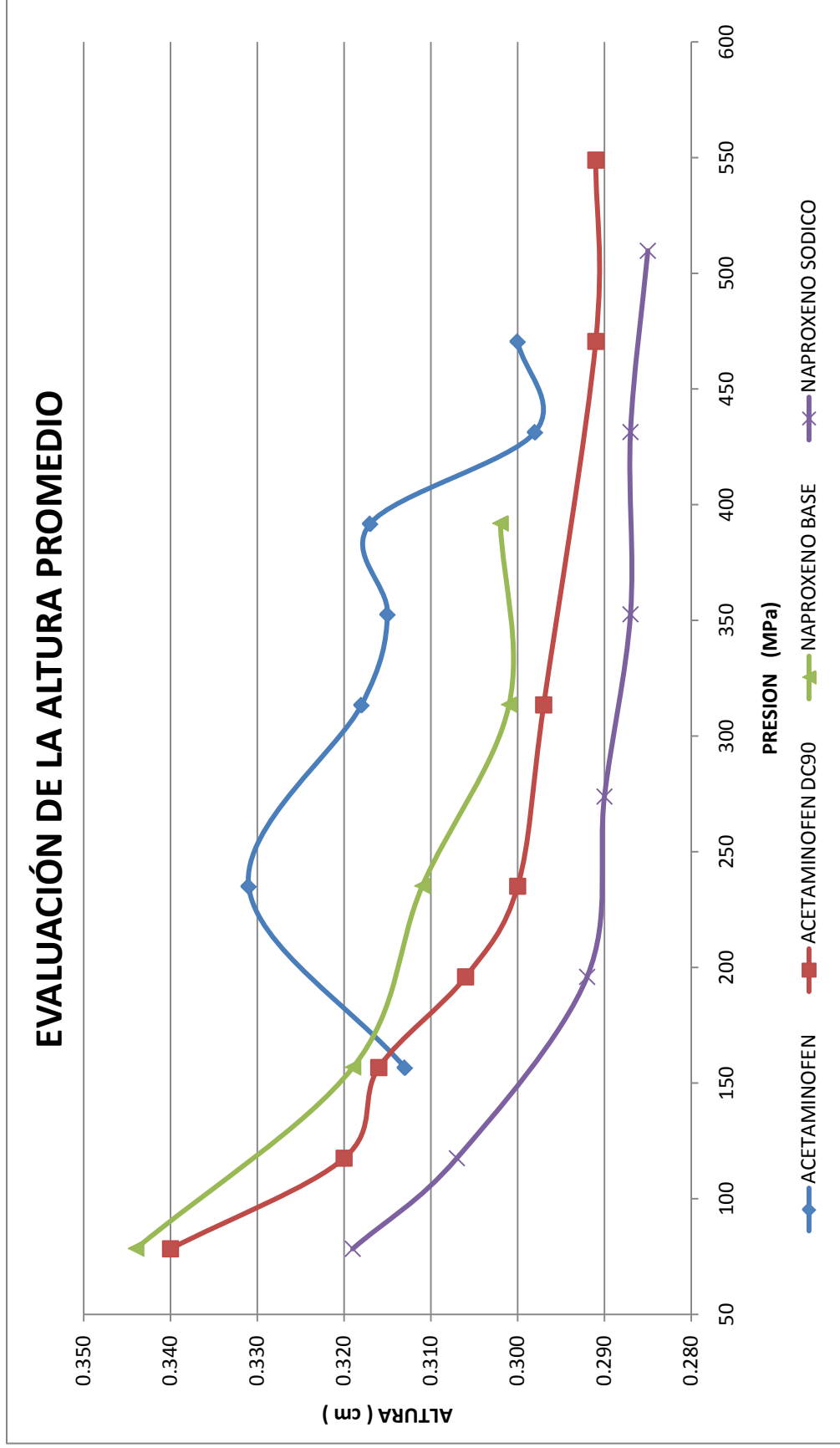
<i>Presión (MPa)</i>	<i>Peso (g)</i>	<i>Altura (cm)</i>	<i>% Friabilidad</i>	<i>Dureza (Kp)</i>	<i>Tiempo de desintegración (min)</i>
78.36	0.495	0.344	7.21	9.26	
156.71	0.495	0.319	5.56	10.79	
235.07	0.497	0.311	2.77	12.64	> 20
313.43	0.497	0.301	14.82	12.51	
391.79	0.496	0.302	25.34	13.67	

Tabla 11 Datos obtenidos experimentalmente durante la evaluación de tabletas para naproxeno sódico durante la compresión directa.

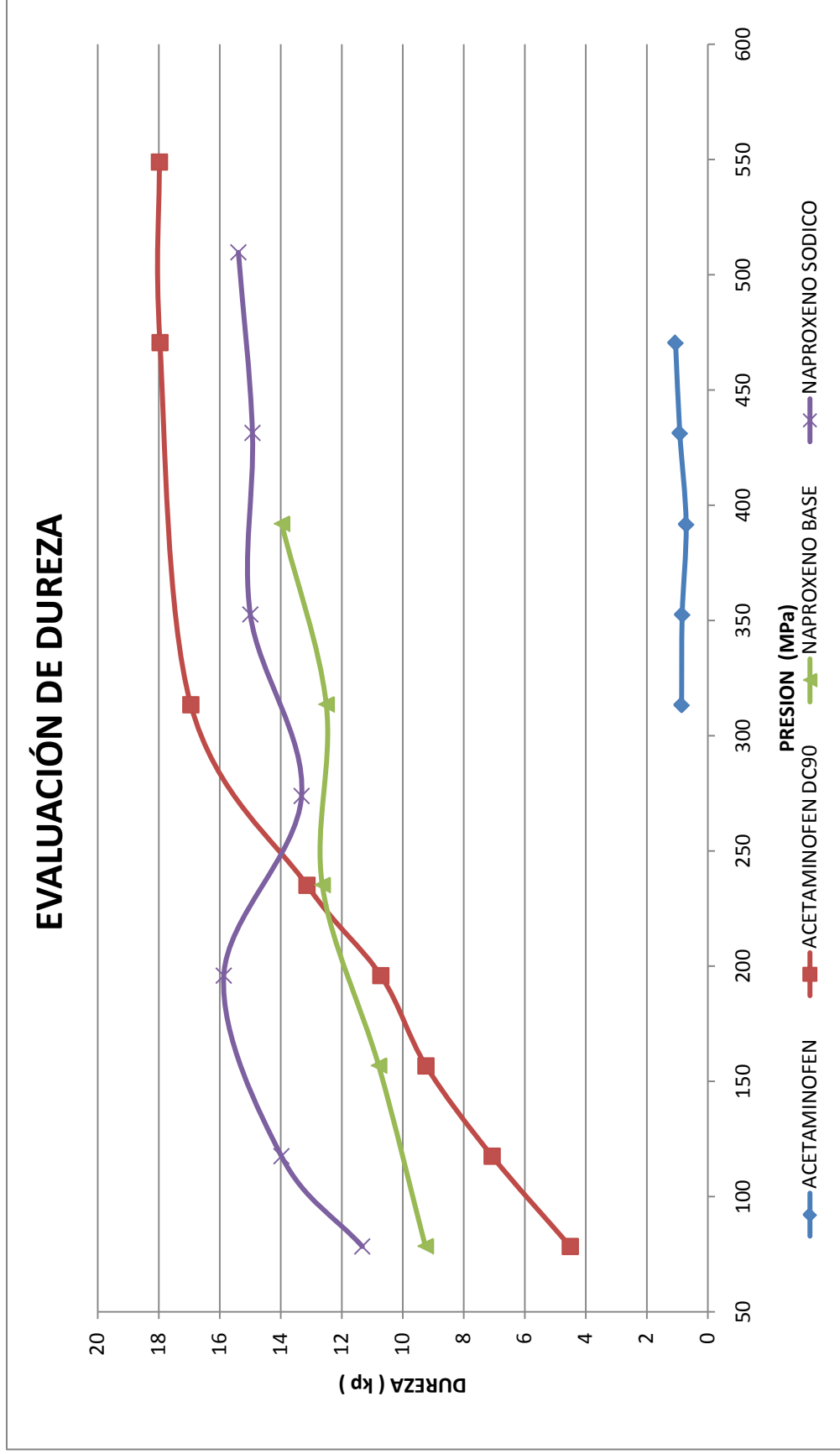
<i>Presión (MPa)</i>	<i>Peso (g)</i>	<i>Altura (cm)</i>	<i>% Friabilidad</i>	<i>Dureza (Kp)</i>	<i>Tiempo de desintegración (min)</i>
78.36	0.4986	0.319	0.63	11.33	
117.54	0.4949	0.307	2.17	13.98	
195.89	0.4954	0.292	1.34	15.87	
273.85	0.4950	0.29	1.76	13.32	>20
352.61	0.4923	0.287	1.68	15	
431.37	0.4969	0.287	1.76	14.93	
509.72	0.4985	0.285	0.74	15.39	



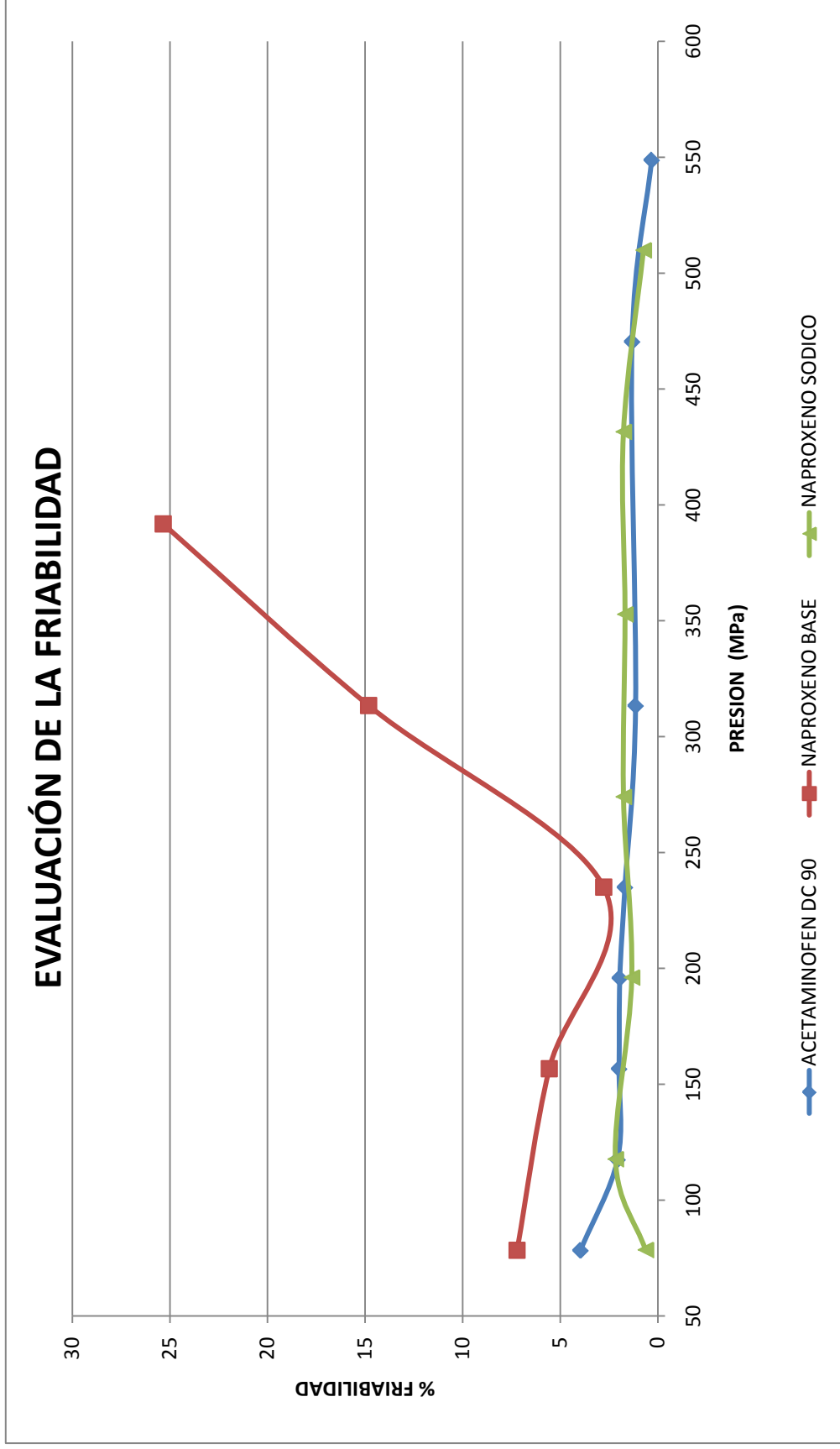
Gráfica 3 Pesos promedios de cada uno de los principios activos obtenidos experimentalmente por compresión directa.



Gráfica 4 Alturas promedio de cada uno de los principios activos obtenidos experimentalmente por compresión directa.



Gráfica 5 Durezas promedios de cada uno de los principios activos obtenidos experimentalmente por compresión directa.



Gráfica 6 Friabilidades de cada uno de los principios activos obtenidos experimentalmente por compresión directa.

## Estudio de la relación presión contra porosidad.

Porosidad. Es una característica de los polvos y se debe al arreglo entre las partículas por la presencia de distintos tamaños, formas irregulares e interacciones electrostáticas.<sup>16</sup> Se define como la proporción de volumen aire o volumen vacío entre las partículas en una muestra de polvo con respecto al volumen total y se calcula a partir de una relación entre las densidades aparente ( $\delta'$ ) y verdadera ( $\delta$ ); se expresa en porcentaje.<sup>15</sup>

$$\varepsilon = 1 - \frac{\delta}{\delta'} \times 100 \quad 18$$

Se emplearon los modelos mencionados anteriormente para el estudio de la relación presión en contra porosidad de los principios activos.

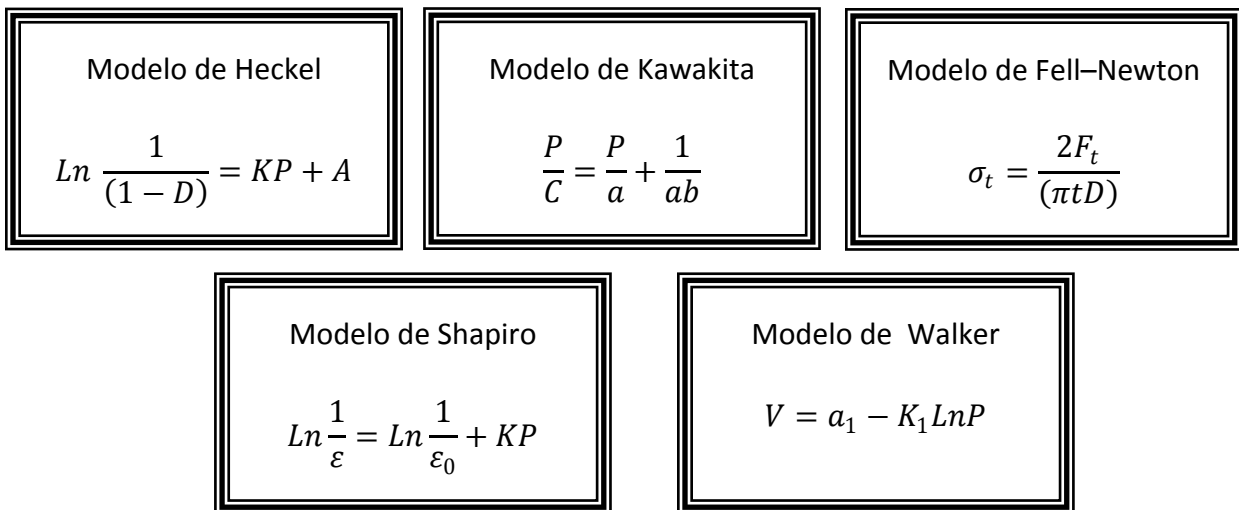


Tabla 12 Resultados obtenidos experimentalmente para acetaminofén aplicando los diferentes modelos matemáticos por compresión directa.

Presión (MPa)	Heckel	Kawakita	Walker	Shapiro	Fell-Newton
156.71	1.890	1037.7	0.409	1.890	—
235.07	2.153	2024.8	0.433	2.153	—
313.43	2.757	4945.8	0.416	2.757	2.669
352.61	2.903	6437.7	0.412	2.903	2.632
391.79	2.716	5931.9	0.414	2.716	2.211
431.37	8.089	1406236.9	0.389	8.089	3.047
470.54	5.682	138054.4	0.392	5.682	3.487
Regresión	$y = 0.010x - 0.214$	$y = 28.13x - 3834$	$y = 0.058x + 0.753$	$y = 0.010x - 0.214$	$y = 0.005x + 0.755$
R <sup>2</sup>	0.689	0.952	0.796	0.689	0.454
Pendiente	$K = 0.010$	$\frac{1}{a} = 2813$	$K_1 = 0.058$	$K = 0.010$	0.005
Constante	-0.214	-3834	0.753	-0.214	0.755

Tabla 13 Resultados obtenidos experimentalmente para acetaminofén DC90 aplicando los diferentes modelos matemáticos por compresión directa.

Presión (MPa)	Heckel	Kawakita	Walker	Shapiro	Fell-Newton
78.36	1.922	535.3	0.444	1.922	13.092
117.54	2.377	1266.0	0.418	2.377	21.807
156.71	2.532	1972.1	0.413	2.532	28.861
195.89	3.028	4045.6	0.400	3.028	34.578
235.07	3.539	8090.4	0.392	3.539	43.231
313.43	3.766	13562.8	0.388	3.766	56.329
470.54	6.968	499810.5	0.380	6.968	60.916
548.90	8.013	1658339.4	0.380	8.013	60.984
Regresión	$y = 0.013x + 0557$	$y = 57.35x - 5577$	$y = -0.031x + 0.573$	$y = 0.013x + 0.557$	$y = 0.101x + 13.08$
R <sup>2</sup>	0.967	0.931	0.922	0.967	0.870
Pendiente	K = 0.013	$\frac{1}{\alpha} = 57.35$	$K_1 = -0.031$	K = 0.013	0.101
Constante	0.557	-5577	0.573	0.557	13.08



Tabla 14 Resultados obtenidos experimentalmente para naproxeno base aplicando los diferentes modelos matemáticos por compresión directa.

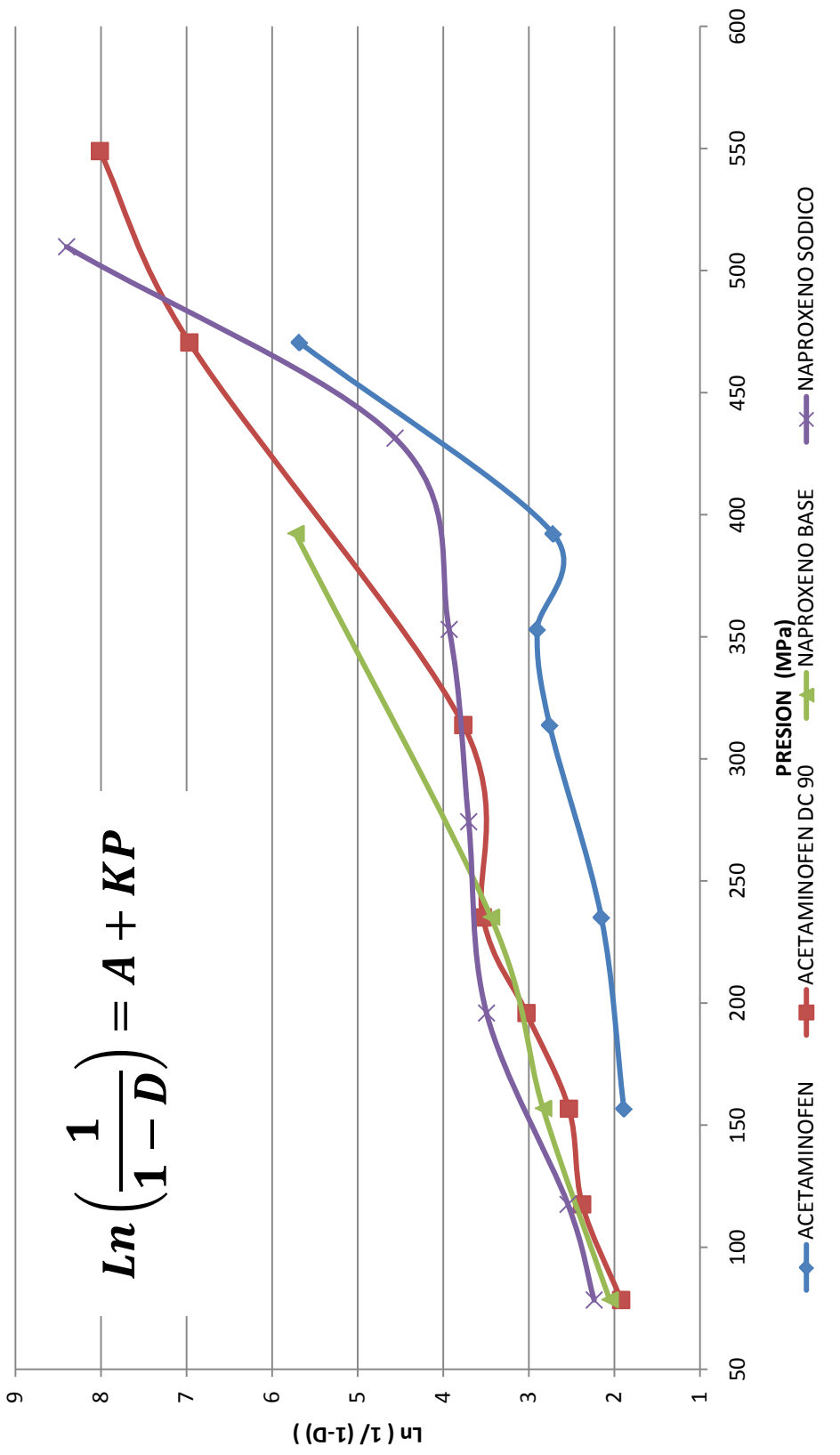
Presión (MPa)	Heckel	Kawakita	Walker	Shapiro	Fell-Newton
78.36	2.055	611.777	0.450	2.055	26.569
156.71	2.834	2665.343	0.417	2.834	33.385
235.07	3.442	7345.164	0.406	3.442	40.115
313.43			0.393		41.021
391.79	5.726	120284.888	0.395	5.726	45.657
Regresión	$y = 0.011x + 0.994$	$y = 42.96x - 3192$	$y = -0.035x + 0.600$	$y = 0.011x + 0.994$	$y = 0.058x + 23.62$
R <sup>2</sup>	0.982	0.951	0.962	0.982	0.944
Pendiente	$K = 0.011$	$\frac{1}{a} = 42.96$	$K_1 = -0.035$	$K = 0.011$	0.058
Constante	0.994	-3192	0.600	0.994	23.62

Tabla 15 Resultados obtenidos experimentalmente para naproxeno sódico aplicando los diferentes modelos matemáticos por compresión directa.

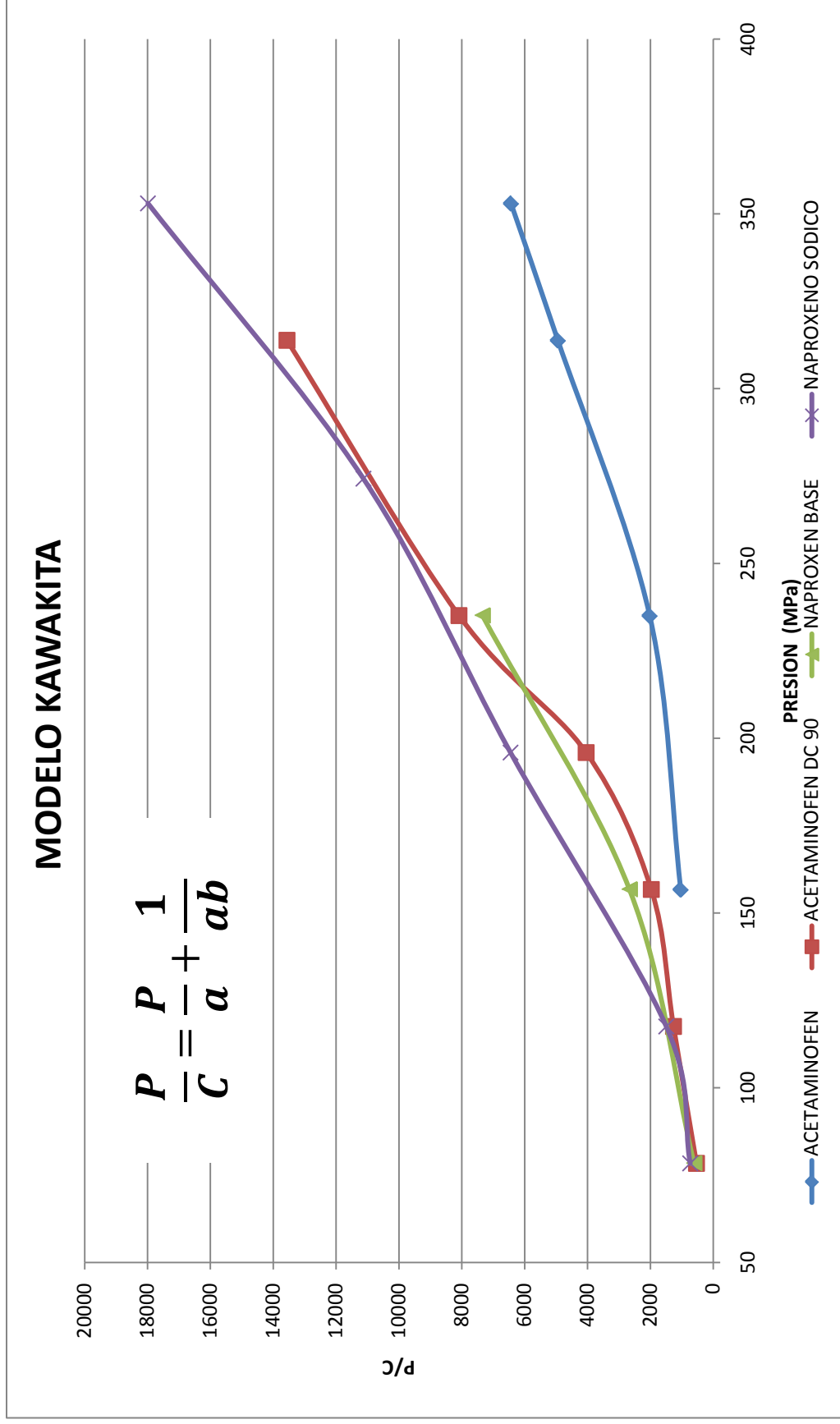
Presión (MPa)	Heckel	Kawakita	Walker	Shapiro	Fell-Newton
78.36	2.237	733.733	0.417	2.237	35.056
117.54	2.543	1494.676	0.401	2.543	44.946
195.89	3.494	6451.358	0.382	3.494	53.643
274.25	3.703	11131.477	0.379	3.703	45.334
353.01	3.931	17987.130	0.375	3.931	51.586
431.37	4.563	41365.727	0.375	4.563	51.345
509.72	8.403	2272717.946	0.372	8.403	53.298
Regresión	$y = 0.011x + 1.006$	$y = 63.32x - 5346$	$y = -0.023x + 0.511$	$y = 0.011x + 1.006$	$y = 0.029x + 39.95$
R <sup>2</sup>	0.764	0.981	0.912	0.764	0.527
Pendiente	$K = 0.011$	$\frac{1}{a} = 63.32$	$K_1 = -0.023$	$K = 0.011$	0.029
Constante	1.006	-5346	0.511	1.006	39.95

## MODELO HECKEL

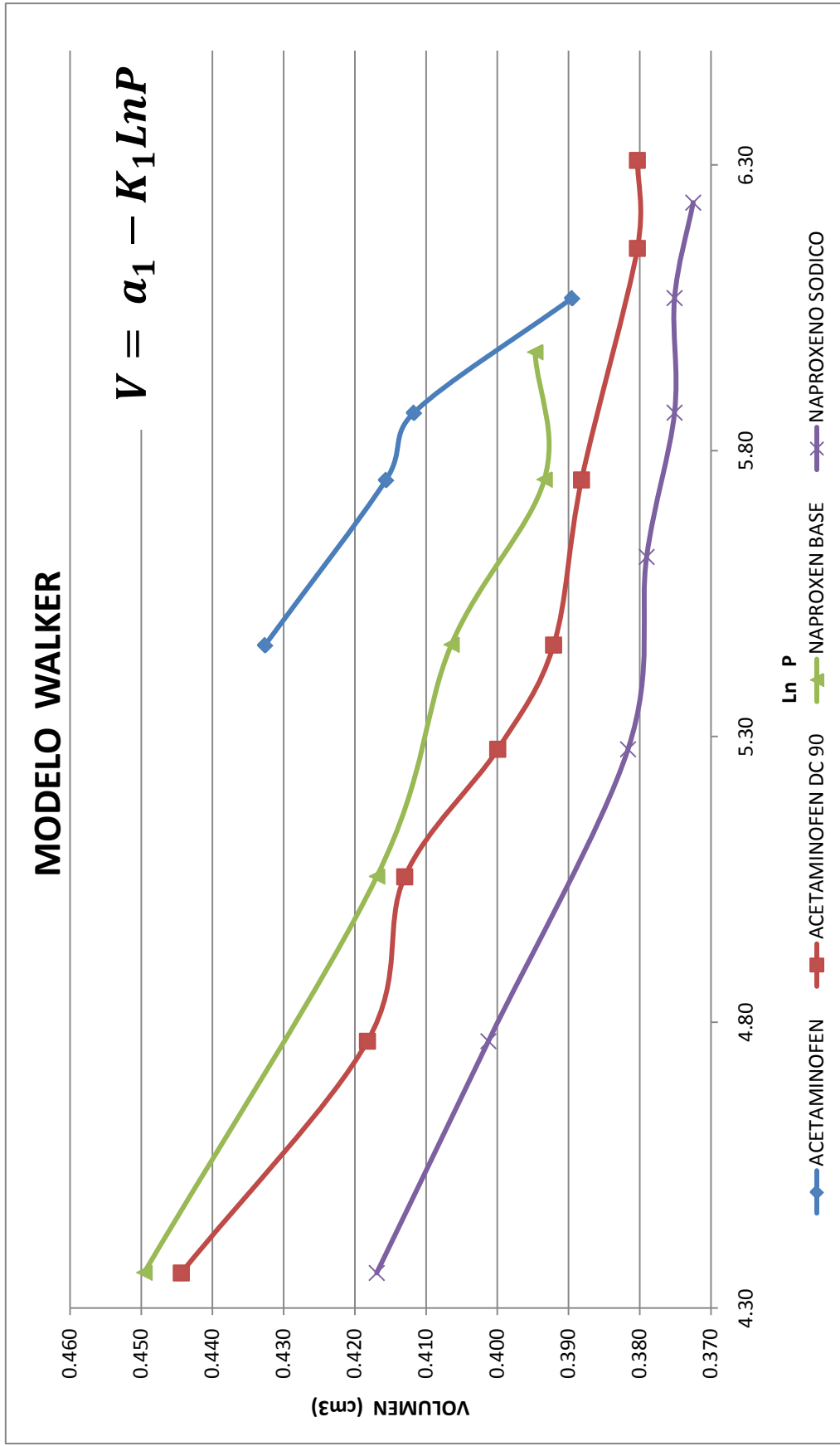
$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = A + KP$$



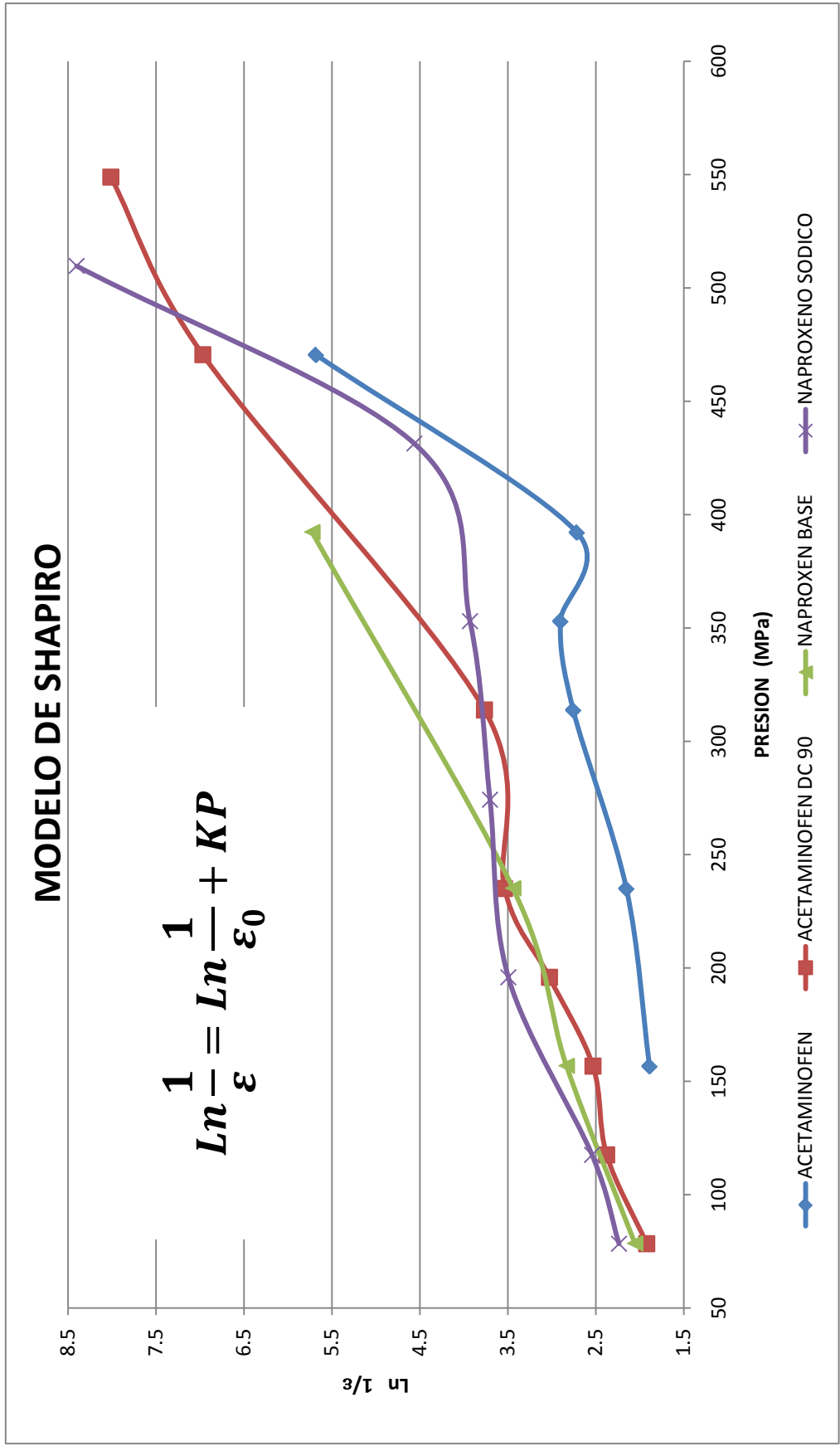
Gráfica 7 Descripción del comportamiento de compresión de los principios activos evaluados por el modelo de Heckel por compresión directa.



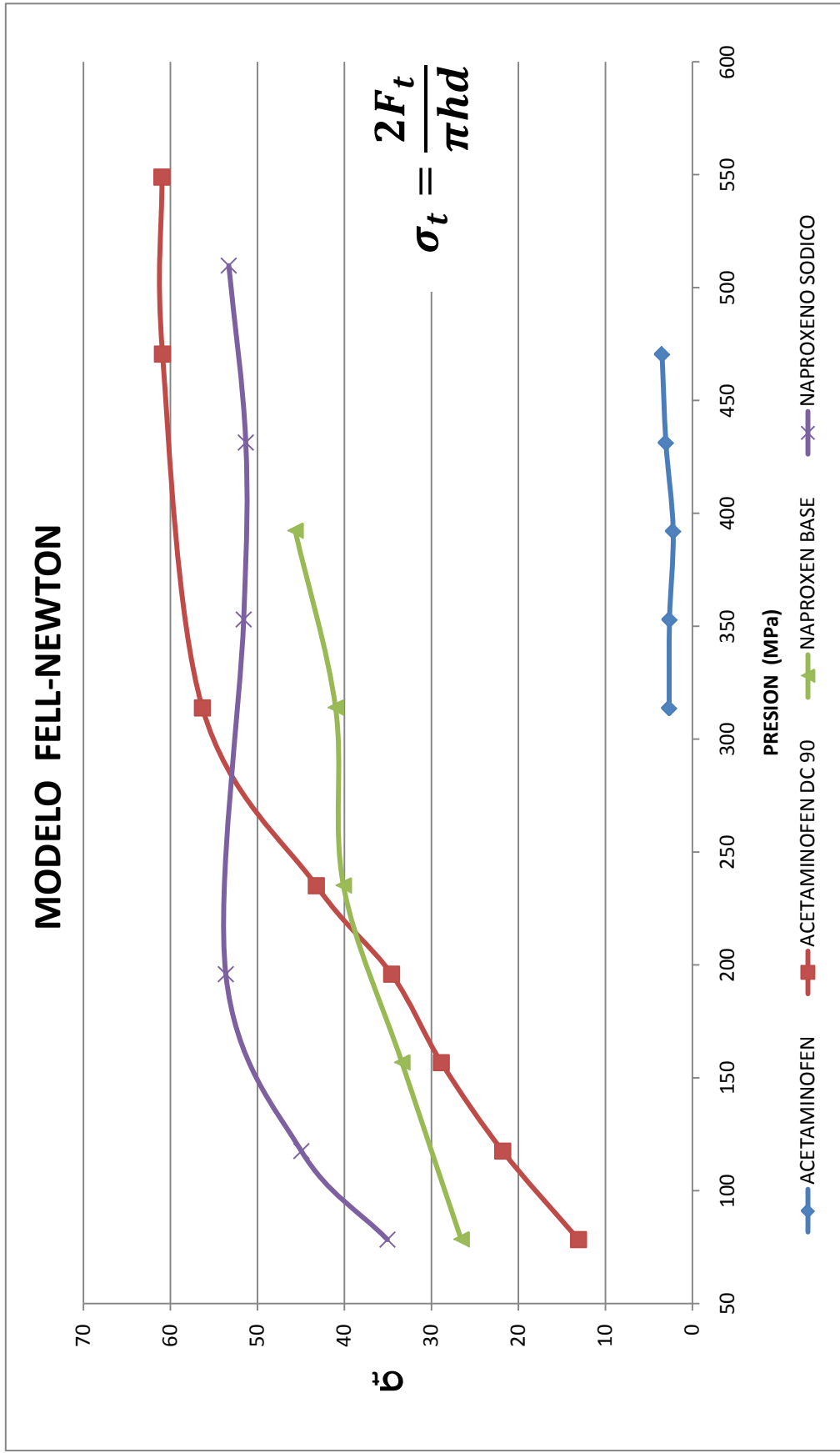
Gráfica 8 Descripción del comportamiento de compresión de los principios activos evaluados por el modelo de Kawakita por compresión directa.



Gráfica 9 Descripción del comportamiento de compresión de los principios activos evaluados por el modelo de Walker por compresión directa.



Gráfica 10 Descripción del comportamiento de sometimiento de compresión de los principios activos evaluados por el modelo de Shapiro por compresión directa.



Gráfica 11 Descripción del comportamiento de sometimiento de compresión de los principios activos evaluados por el modelo de Fell-Newton por compresión directa.

# *Capítulo VI*

## ANÁLISIS ANÁLISIS DE RESULTADOS



## Reología.

La tabla 7 comprende la evaluación reológica de los principios activos empleados para la elaboración de tabletas por compresión directa. El acetaminofén DC90 y el naproxeno sódico presentan un tamaño de partícula moderadamente grueso en comparación al acetaminofén y naproxeno base, de acuerdo a la clasificación de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM 8ª edición.<sup>1</sup> Grafica 1 y 2.

El acetaminofén y naproxeno presentan densidades bajas debido a que tienen partículas grandes y una alta porosidad entre partículas, mientras que el acetaminofén DC90 y naproxeno sódico que presentan menor espacio entre ellas y por ende mayor densidad. Esta relación entre densidad aparente y compactada nos aporta el porcentaje de compresibilidad y donde el solamente el acetaminofén DC90 es quien presenta un flujo excelente en comparación a los otros 3 principios activos quienes presentan un pobre o pésimo flujo.<sup>2</sup>

La velocidad de flujo nos proporciona información sobre la interacción entre partículas y la fricción sobre una superficie, donde el acetaminofén DC90 es quien presenta el mejor flujo de los principios activos, confirmando el punto anterior. En el ángulo de reposo el acetaminofén DC90 es quien presenta mejor fluidez en comparación a los demás principios activos.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Anexo A

<sup>2</sup> Tabla 1 Interpretación de % de compresibilidad. (Página. 11)

<sup>3</sup> Tabla 2 Relación entre ángulo de reposo y fluidez. ( Página 12)

## Tabletas.

Las tablas 9, 10, 11 y 12 resumen la evaluación de los principios activos, de un promedio de 10 tabletas para cada prueba y presión utilizada. Se observa que al aumentar la presión la variación de peso es mínima, a excepción del acetaminofén el cual presenta laminación a presiones bajas. Grafica 3.

En la altura, se tiene el mismo comportamiento al aumentar la presión la altura de la tableta disminuye, sin embargo el acetaminofén al presentar laminación su altura tiende a ser irregular en su promedio. Grafica 4.

La dureza es directamente proporcional a la presión de trabajo, el acetaminofén no registró valor alguno a presiones bajas, mientras que a presiones altas su dureza no es significativa. Grafica 5.

La friabilidad no se determinó para el acetaminofén en ninguna presión empleada puesto que al empezar esta prueba se destruían las tabletas y no se determinó el desgaste de estas. Para acetaminofén DC90 y naproxeno sódico el desgaste tiende a disminuir al aumentar la presión, sin embargo para el naproxeno base ocurrió lo contrario su desgaste en la tableta fue mayor a 10% a presiones altas. Grafica 6.

El tiempo de desintegración no se obtuvo dato alguno puesto en ninguna presión empleada para el acetaminofén puesto que al iniciar la prueba estas se desintegraban en los primeros instantes al sumergir la canastilla. Caso contrario ocurrió para naproxeno base y sódico al emplear como medio de disolución agua y una solución amortiguadora de fosfato de monobásico de potasio. En ambos casos no se desintegraron en un tiempo mayor a 20 minutos. La relación es

directamente proporcional a las presiones empleadas y su tiempo de desintegración para el acetaminofén DC90.

### **Porosidad.**

El estudio de la porosidad tiene como finalidad entender el comportamiento que presentan los principios activos y qué modelo explica mejor su comportamiento.

El aumento de las pendientes en los modelos indica una menor porosidad en el principio activo el cual va teniendo un reajuste de las partículas al ir aumentando la presión, mientras que la constante presente en los modelos son la porosidades que tienen estos sin la aplicación de ninguna presión.

En las tablas 13, 14, 15 y 16 se muestran los resultados aplicando los 5 modelos para los 4 principios activos utilizados.

El modelo de Heckel emplea la densidad relativa y la densidad verdadera. La grafica 7 se observa el comportamiento de la porosidad contra el aumento de la presión, se tiene una disminución en la porosidad del principio activo debido a un reajuste de partículas en la tableta. Este se observa también en el modelo de Shapiro. Grafica 10.

El modelo de Kawakita emplea la relación del recíproco de la presión y porosidad frente a la presión de compactación. La disminución de la porosidad es inversamente proporcional a la presión ejercida. Grafica 8.

El modelo de Walker emplea la relación entre la reducción del volumen y la presión ejercida. En la grafica 9 se observa claramente que

la disminución del volumen es directamente proporcional al aumento de la presión.

El modelo de Fell–Newton emplea la relación que existe entre la fuerza tensil y la presión de compactación. Esta fuerza tensil es directamente proporcional a la presión ejercida. Grafica 11.

Los modelos de Heckel y Shapiro se interpretan mediante el comportamiento de densidades aparente y compactada que están influenciadas por la aplicación de una presión. El modelo de Kawakita describe mediante la reducción de la porosidad y la presión aplicada. Walker describe la relación entre espesor y presión aplicada a la tableta. Fell-Newton la relación que tiene el estrés de la tableta y la presión.

El modelo de Kawakita es el que se ajusta mejor al modelo lineal, esto puede explicarse por que el modelo emplea la porosidad de la tableta a diversas presiones. Sin embargo el cambio de pendiente es análogo con lo demás modelos, esto a que la constante “a” da una indicación a la reducción de volumen aunque se ha puesto en cuestionamiento. Los modelos de Heckel y Shapiro son quienes explican el comportamiento en base a las densidades de los principios activos. Mientras que los modelos Walker y Fell-Newton explican el comportamiento a su característica física (altura y dureza) respectivamente.

En el modelo de Heckel el acetaminofén DC90 y naproxeno base presentan un mejor coeficiente de determinación en contraste a el acetaminofén y naproxeno sódico respectivamente, esto es debido a los problemas que presentan estos últimos puesto que el acetaminofén a bajas presiones tiende a presentar laminación en la tableta, mientras

que el naproxeno sódico presenta un astillado a presiones altas. Este mismo comportamiento se observa en el modelo de Shapiro.

El modelo de Kawakita presenta un mejor coeficiente de determinación en cada uno de los principios activos, el aumento es prácticamente lineal, es decir que el cociente entre presión y porosidad es directamente proporcional a la presión ejercida, esta se ajusta ya que la porosidad tiende a disminuir al aumentar la presión en todos los casos.

El modelo Fell–Newton presenta coeficiente de determinación menor en comparación a los demás modelos empleados, esto puede ser debido a la variación que se tiene con la fuerza tensil de cada uno de los principios activos, en el acetaminofén no se obtuvieron datos a presiones bajas, mientras que el acetaminofén DC90 es quien presenta un mejor coeficiente de determinación. Mientras que el naproxeno base tiene un mejor coeficiente de determinación que el naproxeno sódico ya que este ultimo mantiene su fuerza tensil constante a presiones altas.

El modelo de Walker presenta un comportamiento lineal con excepción al caso de acetaminofén ya que este modelo implica la reducción del volumen de la tableta y puesto que este a presiones bajas se tiene laminación en la tableta su volumen es mucho menor en comparación al acetaminofén DC90.

La porosidad inicial de cualquier principio activo en los en los diferentes modelos son mayores a su pendiente, es decir, que al ser sometidos a una presión este tiene a tener un reacomodo de partículas.

El acetaminofén, naproxeno base y sódico presentaron flujos pobres, mientras que para la elaboración de tabletas el acetaminofén es

quien requiere altas presiones y un problema que presento la tableta es la laminación; mientras que el naproxeno sódico un astillado a altas presiones. El acetaminofén DC90 presento el mejor flujo en las pruebas realizadas.

# *Capítulo VII*

CONCLUSIONES

La evaluación reológica aporta un mejor entendimiento del comportamiento de los principios activos, el acetaminofén DC90 es quien presenta un mejor perfil de flujo, en contraste al naproxeno base y sódico tienen un pésimo flujo, presentando una baja compresibilidad y el acetaminofén es quien presenta un pésimo flujo haciendo difícil la elaboración de tabletas por compresión directa.

Esta evaluación podemos observar la relación que se tiene directamente entre el aumento de la presión y la disminución de altura, su aumento en la dureza, en su tiempo de desintegración y su disminución en el % de friabilidad, a excepción del naproxeno base donde se muestra una mayor abrasión en las tabletas y el acetaminofén donde no se obtuvo resultados debido a su problema en la tableta.

Estos datos obtenidos fueron aplicados en los diversos modelos matemáticos podemos comprender que se tiene un reajuste de las partículas al aumentar la presión. Estos modelos tienden a complementarse puesto que Heckel y Shapiro emplean las densidades relativas que tienden a ser inversamente proporcional a la presión, Walker utiliza el volumen, de modo que la relación es directamente proporcional a la disminución de la altura y Fell-Newton la fuerza tensil (dureza) es directamente proporcional a la presión que se aplica. A excepción del caso del acetaminofén y su problema en el tableteado donde Kawakita expresa la relación entre la presión y la porosidad de la tableta. En todos los casos la variación de pendiente es similar entre ellas y la ordenada al origen (porosidad inicial).

Existe una diferencia significativa entre el acetaminofén y acetaminofén DC90 puesto que el segundo ha sido coprocesado el cual tiene un 10% de excipientes y se hace notorio en su estudio reológico,



mientras que no hay gran diferencia entre el naproxeno base y sódico pues la reología de ambos es similar.

El modelo de Kawakita es quien tiende a dar una mejor explicación del comportamiento que presentan los diferentes principios activos, sin embargo el utilizar otros modelos pueden a ser complementarios y ampliar la comprensión de estos.

# ANEXOS

## ANEXO A

MGA. 0891 Determinación de tamaño de partículas en polvo por tamizado.

Abertura de las mallas de referencia.

LETRA GUIA	No. DE MALLA	ABERTURA (mm)
	2	9.520
	4	4.760
A	8	2.380
A'	10	2.000
B	20	0.840
B'	30	0.590
C	40	0.420
C'	50	0.297
D	60	0.250
D'	70	0.210
E	80	0.177
E'	100	0.149
F	120	0.125
G	200	0.074

Consultar la tabla 61 para clasificar el polvo por su tamaño de partícula.

Tabla 61 Clasificación de los polvos por su tamaño de partícula.

CLASIFICACION DEL POLVO	POLVO VEGETALES Y ANIMALES		POLVOS QUIMICOS	
	PARTIUCLAS QUE PASAN A TRAVES DE:		PARTICULAS QUE PASAN A TRAVES DE:	
	MALLA%	Malla %	Malla %	Malla %
Muy grueso	A 100	D < 20		
Grueso	B 100	D < 40	B 100	C < 60
Semigrueso	C 100	E < 40	C 100	D < 60
Fino	D 100	E' < 40	E 100	
Muy fino	E 100		F 100	

Interpretación el porcentaje del polvo que paso a través de la malla, está dentro de los límites indicados en la monografía del producto correspondiente.

## Índice de Figuras

Figura. 1 Esquema para la determinación de densidad aparente y densidad compactada.	11
Figura. 2 Montaje sencillo para hallar el ángulo de reposo.	13
Figura. 3 Dimensiones normales que se determinan en tabletas. <sup>10</sup>	14
Figura. 4 Durómetro.	15
Figura. 5 Friabilizador.	15
Figura. 6 Desintegrador.	16
Figura. 7 Diagrama de proceso de fabricación de tabletas por compresión directa.	18
Figura. 8 Diagrama de proceso de fabricación de tabletas por granulación vía seca.	19
Figura. 9 Diagrama de proceso de fabricación de tabletas granulación vía húmeda.	20
Figura. 10 Tipos de tensión.	21
Figura. 11 Deformación por compresión	22
Figura. 12 Deformación elástica Vs deformación plástica.	23
Figura. 13 Fenómenos durante el proceso de compresión.	24
Figura. 14 Tensión deformación de partícula real.	25
Figura. 15 Sistema de tableteado simple.	29
Figura. 16 Ciclo de la tableteadora.	30
Figura. 17 Ciclo de movimiento del punzón.	30
Figura. 18 Fuerza que actúan en un sistema simple.	31
Figura. 19 Perfil de compactación Vs tiempo.	33
Figura. 20 Ejemplos de la ecuación de Heckel.	35
Figura. 21 Distribución de densidad dentro de la tableta.	39
Figura. 22 Rastro de eyección típico.	43
Figura. 23 Fuerza de compactación Vs fuerza de la tableta.	44
Figura. 24 Problemas comunes de la fuerza en la tableta.	49
Figura. 25 Imagen preparada por microscopía electrónica de barrido.	53
Figura. 26 Imagen preparada por espectroscopia electrónica de barrido.	55

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1 Interpretación del % de compresibilidad.</b>	<b>11</b>
<b>Tabla 2 Relación entre el ángulo de reposo y la fluidez.</b>	<b>13</b>
<b>Tabla 3 Parámetros de comprobación de la calidad de las tabletas.<sup>10</sup></b>	<b>14</b>
<b>Tabla 4 Algunas causas de capping</b>	<b>50</b>
<b>Tabla 5 algunas correcciones para picking.</b>	<b>51</b>
<b>Tabla 6 Resumen de la evaluación reológica de cada uno de los principios activos evaluados para la compresión directa.</b>	<b>66</b>
<b>Tabla 7 Comparación de lo distribución de tamaño de partícula de los principios activos evaluados para la compresión directa.</b>	<b>66</b>
<b>Tabla 8 Datos obtenidos experimentalmente durante la evaluación de tabletas para acetaminofén durante la compresión directa.</b>	<b>69</b>
<b>Tabla 9 Datos obtenidos experimentalmente durante la evaluación de tabletas para acetaminofén DC 90 durante la compresión directa.</b>	<b>69</b>
<b>Tabla 10 Datos obtenidos experimentalmente durante la evaluación de tabletas para naproxeno base durante la compresión directa.</b>	<b>70</b>
<b>Tabla 11 Datos obtenidos experimentalmente durante la evaluación de tabletas para naproxeno sódico durante la compresión directa.</b>	<b>70</b>
<b>Tabla 12 Resultados obtenidos experimentalmente para acetaminofén aplicando los diferentes modelos matemáticos por compresión directa.</b>	<b>76</b>
<b>Tabla 13 Resultados obtenidos experimentalmente para acetaminofén DC90 aplicando los diferentes modelos matemáticos por compresión directa.</b>	<b>77</b>
<b>Tabla 14 Resultados obtenidos experimentalmente para naproxeno base aplicando los diferentes modelos matemáticos por compresión directa.</b>	<b>78</b>
<b>Tabla 15 Resultados obtenidos experimentalmente para naproxeno sódico aplicando los diferentes modelos matemáticos por compresión directa.</b>	<b>79</b>

## Graficas

Gráfica 1 Distribución de tamaño de partícula de cada uno de los principios activos evaluados.	67
Gráfica 2 Tamaño de partícula de obtenido para cada uno de los principios activos evaluados.	68
Gráfica 3 Pesos promedios de cada uno de los principios activos obtenidos experimentalmente por compresión directa.	71
Gráfica 4 Alturas promedios de cada uno de los principios activos obtenidos experimentalmente por compresión directa.	72
Gráfica 5 Durezas promedios de cada uno de los principios activos obtenidos experimentalmente por compresión directa.	73
Gráfica 6 Friabilidades de cada uno de los principios activos obtenidos experimentalmente por compresión directa.	74
Gráfica 7 Descripción del comportamiento de compresión de los principios activos evaluados por el modelo de Heckel por compresión directa.	V:80
Gráfica 8 Descripción del comportamiento de compresión de los principios activos evaluados por el modelo de Kawakita por compresión directa.	V:81
Gráfica 9 Descripción del comportamiento de compresión de los principios activos evaluados por el modelo de Walker por compresión directa.	V:82
Gráfica 10 Descripción del comportamiento de compresión de los principios activos evaluados por el modelo de Shapiro por compresión directa.	V:83
Gráfica 11 Descripción del comportamiento de compresión de los principios activos evaluados por el modelo de Fell-Newton por compresión directa.	V:84

**Adhesión.** Atracción entre las superficies de dos cuerpos. Las dos superficies adyacentes pueden tener una composición química diferente.

**Cohesion.** Es la fuerza de atracción entre partículas adyacentes dentro de un mismo cuerpo.

**Compactibilidad.** La capacidad de un polvo a la cama o en cohere de forma compacta. suele describirse en términos de la potencia en función de la compactación se aplica el estrés.

**Compactación.** La transformación de un polvo en un modelo coherente de la forma definida por la compresión de polvo.

**Compresibilidad.** La capacidad de un polvo de la cama para ser comprimido (se reducirán en volumen) debido a la aplicación de un determinado estrés.

**Consolidación.** La mayoría utilizan como sinónimos con la compactación. El término también se ha utilizado para describir la compresión de polvos

**Deformación elástica.** independiente del tiempo, la deformación de reembolso de una partícula. deformación se produce en paralelo a una contracción de la partícula.

**Deformación plástica.** No es espontáneamente reversible , sino es tiempo-dependiente.

**Densidad.** Se determina como la relación que existe entre su masa y el volumen ocupado.

**Desintegrante.** Facilita la desintegración de la tableta en agua o jugo gástrico, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta.

**Diluyente.** Sirve para ajustar el peso de la tableta y conseguir una masa adecuada para comprimir.

**Dureza.** La resistencia de un espécimen en contra de la penetración en la superficie de la muestra.



**Friabilidad.** Capacidad de la tableta para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente.

**Lubricante.** Incrementa la propiedad de flujo del polvo.

**Porosidad.** Es una característica de los polvos y se debe al arreglo entre las partículas por la presencia de distintos tamaños, de irregulares e interacciones electrostáticas.

**Presión.** Fuerza por unidad de superficie que se ejerce perpendicularmente a dicha superficie.

**Reología.** Rama de la física que estudia las características de fluidez deformación del polvo.

**Tableta.** Forma farmacéutica sólida de dosificación unitaria, preparada por moldeo o compresión, que contienen principios activos y excipientes.

**Tensión.** Presión ejercida en puntos del sistema y se refiere como la tensión en esa región particular del material.

# BIBLIOGRAFIA

1. Remington. Alfonso R. Gennaro. *"Farmacia"* 20ª edición. Editorial Médica Panamericana año 2000. Tomo 2 Página 996 – 1115, 1730, 1735
2. Voigt *"Tratado de tecnología farmacéutica"* 1982 Páginas 68 – 70, 109 – 110, 194 – 224.
3. Goodman & Gilman *"Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica"*. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 9ª edición. Vol. I. año 2000 Páginas. 677, 685
4. Florey, Klaus. *"Analytical Profiles of Drug Substances"*. Vol. 14 Editorial Academic Press Inc. año 1985 Páginas. 551 – 553.
5. Florey, Klaus. *"Analytical Profiles of Drug Substances"*. Vol. 21 Editorial Academic Press Inc. año 1985 Páginas. 435 - 437.
6. Göran Alderborn, Christer Nyström, *"Pharmaceutical Powder compaction technology"*. Ed. Marcel Dekker. Inc. Vol 71 1995. Páginas 55 - 75.
7. Alpizar Ramos Ma. Socorro. *"Manual de prácticas de laboratorio de Tecnología Farmacéutica II (1747)"* Facultad de Química, UNAM año 2006 Páginas 35 – 39.
8. Dennis cooper and Simon carter. (2004) Una cierta información sobre la dureza de la tableta. <http://www.engsys.co.uk/spanish/testing.htm>
9. [http://class.phys.psu.edu/p457/experiments/html/granular\\_matter.html](http://class.phys.psu.edu/p457/experiments/html/granular_matter.html)
10. Universidad de Antioquia, Facultad de Química Farmacéutica. [En línea] <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/index.html> [Consulta 21 de agosto de 2006]
11. Marshall Keith. *"Compression and Compaction"* [www.fmcbiopolimer.com](http://www.fmcbiopolimer.com)

12. Alpizar Ramos Ma. Socorro, Hernández Baltazar Efrén. *"Formas Farmacéuticas solidas"*. Facultad de Química, UNAM, Facultad de Farmacia, UAEM. 2004. Páginas 43–47.
13. Chowhan Z.T. *"Segregation of particule solids, Part. I"*. Pharmaceutical Technology. Vol 9 N 5 1995
14. Lieberman H.A., Lachman L., Schwartz J.B.; *"Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets."* Volume 1; 2<sup>nd</sup> edition; Marcel Dekker; USA; 1989.
15. Carstensen J.T.; *"Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms."* John Wiley & Sons; USA; 1977.
16. Parrott E.L. *"Pharmaceutical Technology. Fundamental Pharmaceutics."* Alpha Editions; USA; 1970; p. 158.
17. A Hassanpour, M Ghadiri. *"Distinct element analysis and experimental evaluation of the Heckel analysis of bulk powder compression"*. Powder Technology 2004 Vol 141 Pág. 251 – 261.
18. *"Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos"*. 8<sup>a</sup> edición México 2004 Vol I Pagina. 273 Vol. II Paginas 1896 – 1898.
19. *"The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologycals."* Rahway, New Jersey. 2<sup>a</sup> edición. Merck & Co. Inc. 1996. Pagina. 45
20. Temco Instruments [en línea] Tulsa Oklahoma, USA <http://www.temcoinstruments.com/corp/applications.html> [consulta 30 de agosto de 2006]
21. [www.dicat.csic.es/rdcsic/rdmaig1.htm](http://www.dicat.csic.es/rdcsic/rdmaig1.htm)
22. Wells, James I.; *"Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances."* Ellis Horwood Limited; England; 1988.
23. P. J. Denny. *"Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations."* Podwer technology. 127 (2002) 162 – 172.

24. E. I. Keleb, A. Vermerie, C. Vervaet, J. P. Remon. *"Single – step granulation / Tableting of different grades of lactose: a comparison with high shear granulation and compression."* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 58 (2004) 77 – 82.
25. <http://www.ipe.ethz.ch/laboratories/spl/>