

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE IBUPROFENO 90,
IBUPROFENO 63, ACETAMINOFEN FINO Y ACETAMINOFEN GRUESO
PARA COMPACTACIÓN POR COMPRESIÓN DIRECTA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

HUGO BAUTISTA MALDONADO

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 Profa. Maria del socorro Alpizar Ramos

Vocal Prof. Raúl Lugo Villegas

Secretario Profa. Blanca Estela Rivero Cruz

1er. Suplente Prof. Iván Alejandro Franco Morales

2º Suplente Profa. Maria Eugenia Ivette Gomez Sanchez

Sitio donde se desarrollo el tema:

Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Química.

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Planta baja del edificio "A"

Av. Universidad # 3000, Colonia Copilco-Universidad. C.P. 04510

Delegación Coyoacan, D. F.

Asesor del tema

M. en F. Maria del Socorro Alpizar Ramos

Asesor técnico

M. en C. Enrique Amador González

Sustentante

Hugo Bautista Maldonado

Dedicatorias

Esta tesis es dedicada a varias personas, muchas de las cuales merecen una mención especial:

A mis padres y hermanos por su apoyo y comprensión.

Ariadna Berenice por ser alguien especial en mi vida.

A la Facultad de Química por formarme profesionalmente.

Siempre ten presente que la piel se arruga,
el pelo se vuelve blanco,
los días se convierten en años...
Pero lo importante no cambia,
por tu fuerza y tu convicción no tiene edad.
Tu espíritu es el plumero de cualquier telaraña.
Detrás de cada día de llegada, hay una partida.
Detrás de cada logro, hay otro desafío.
Mientras estés vivo, siéntete vivo.
Si extrañas lo que hacías, vuelve hacerlo.
No vivas de fotos amarillas...
Sigue aunque todos esperen que abandones.
No dejes que se oxide el hierro que hay en ti.
Haz que en vez de lastima, te tengan respeto.
Cuando por los años no puedas correr, trota.
Cuando no puedas trotar, camina.
Cuando no puedas caminar, usa el bastón...
¡ pero nunca te detengas ;

Madre Teresa de Calcuta.

Agradecimientos.

A mi madre Maria por su comprensión y esfuerzo por sacarnos a delante a mi y a mis hermanos y a mi padre Joaquín que si no esta en vida nos cuida desde el cielo, muchas gracias.

A mis hermanos: Matilde, Frenando, Javier y Casandra Jazmín por tantas alegrías en nuestra niñez.

A mis compadres y hijado: Miguel Ángel, Matilde y miguelito por enseñarme que la vida renace con un nuevo ser.

Ariadna Berenice por apoyarme, comprenderme y por su amor incondicional, muchas gracias, te amo.

A mis profesores Maria del socorro Alpizar, Enrique Amador y Efrén Baltasar por el asesoramiento profesional que me brindaron para la realización de este trabajo y su paciencia por enseñarme.

Al jurado agradezco el tiempo que dedicaron a la revisión de esta tesis y sus valiosos comentarios.

A la Facultad de Química por formarme profesionalmente.

INDICE	Paginas
I INTRODUCCIÓN.....	1
II OBJETIVOS.....	3
1.1 Objetivo General.....	3
1.2 Objetivo Particulares.....	3
III HIPOTESIS.....	4
IV MARCO TEORICO.....	5
4.1.0 Comprimidos.....	5
4.1.1 Diferentes Formas de comprimidos.....	5
4.1.2 Clasificación de los comprimidos.....	6
4.1.3 Ventajas e inconvenientes los comprimidos.....	6
4.1.4 Componentes de la formulación.....	8
4.1.5 Diferentes métodos de fabricación de comprimidos.....	12
4.1.6 Calidad de los comprimidos.....	14
4.1.7 Diferentes tipos de prensas de compresión.....	15
4.2.0 Propiedades de las partículas.....	16
4.2.1 Factores que influyen sobre la geometría de la compactación.....	18
4.2.2 Unión de partícula al formar un comprimido.....	19
4.3.0 Fundamento de la compresión.....	20
4.3.1 Fricción sobre la pared de la matriz durante la compresión.....	23
4.3.2 Fuerza y desplazamiento del punzón.....	24
4.3.3 Etapas de la formación de un comprimido.....	27
4.3.4 Cambios de la resistencia del comprimido después de la compresión....	28
4.3.5 Diferentes problemas que se presentan en la compresión	29
4.4.0 Diferentes modelos de análisis para interpretar los cambios de las partículas en la compresión.....	30
4.5.0 Ibuprofeno.....	34
4.6.0 Acetaminofen.....	37

V	DESARROLLO EXPERIMENTAL	43
5.1.0	Método Experimental.....	43
5.2.0	Materiales.....	50
5.2.1	Ibuprofeno D.C-90.....	50
5.2.2	Ibuprofeno D.C 63%.....	50
5.2.3	Acetaminofen fino.....	50
5.2.4	Acetaminofen grueso.....	50
5.2.5	Talco.....	50
5.2.6	Estearato de magnesio.....	50
5.3.0	Equipos.....	51
5.3.1	Prensa Hidráulica Perkin Elmer.....	51
5.3.2	Balanza Metter Toledo.....	51
5.3.3	Vernier.....	51
5.3.4	Durómetro Schleuniger.....	51
5.3.5	Desintegrador Equipar.....	51
5.3.6	Juego de tamices RO-TAP.....	51
5.3.7	Flujómetro.....	39
5.3.8	Determinador de densidad compactada.....	51
VI	RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	52
6.1.1	Distribución del tamaño de partícula.....	52
6.1.2	Densidad Aparente (δ_{apa}), Densidad Compactada (δ_{comp}), Densidad verdadera (δ_v), Porosidad del polvo, Porosidad intra e inter, Porosidad total e Índice de compresibilidad.....	57
6.1.3	Resultados del índice de Hausner.....	59
6.1.4	Velocidad de flujo.....	59
6.1.5	Determinación del ángulo de reposo.....	60
6.2	Resultado y análisis de las tabletas obtenidas por compresión directa...	61
6.2.1	Espesor.....	61
6.2.2	Dureza.....	65
6.2.3	Tiempo de desintegración.....	67
6.2.4	Friabilidad.....	68
6.3.0	Resultados aplicados a los modelos matemáticos.....	70

6.3.1	Resultados de porosidad.....	70
6.3.2	Modelo de Walter.....	72
6.3.3	Modelo de Shapiro.....	74
6.3.4	Modelo de Heckel.....	77
6.3.5	Modelo de Kawakita.....	81
6.3.6	Modelo Empírico.....	83
VII	CONCLUSIONES.....	87
VIII	BIBLIOGRAFIA.....	88
IX	ANEXOS.....	91
9.0	Anexo fórmulas.....	91
9.1	Anexo Ibuprofeno-90.....	96
9.2	Anexo Ibuprofeno-63.....	107
9.3	Anexo Acetaminofen fino.....	118
9.4	Anexo Acetaminofen grueso.....	129

1.0 INTRODUCCION

Las tabletas, también denominadas comprimidos, son formas farmacéuticas sólidas que contienen principios activos o fármacos y excipientes. Dichas formas farmacéuticas se preparan por métodos de moldeo o por compresión.

Uno de los aspectos más importantes en el desarrollo de formas farmacéuticas orales sólidas, como las tabletas, es que existen limitantes que están determinadas por las características del principio activo siendo de especial interés el flujo, la compresibilidad y la solubilidad. La tecnología ha permitido el proceso de fabricación de tabletas por compresión directa la cual ha tomado una gran importancia en el área de formulación y desarrollo ya que éste es un proceso más rápido y barato.

El término compresión se refiere a la reducción del volumen en el seno del material como resultado del desplazamiento de la fase gaseosa. La consolidación comprende un incremento en la fuerza mecánica del material que resulta de interacciones partícula-partícula.

El método de compresión directa consiste en compactar el material en polvo de manera directa y sin haber pasado por un tratamiento previo que modifique su naturaleza física.

Es necesario que el material que se va a comprimir, ya sea en polvo o en la forma cristalina, posea determinadas características físicas. Dichas características son: Capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. Garantizando así su libre desplazamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme. Debido a que la mayoría de los materiales no tienen esas propiedades o sólo poseen una, se han desarrollado métodos de fabricación de comprimidos para impartir estas características deseables a los materiales que se van a comprimir.

Por otra parte, los polvos son sólidos heterogéneos, constituidos por partículas individuales que difieren en tamaño y forma, dispersos con espacios de aire. La compresión de polvos describe la situación en la cual estos materiales son sometidos a cierto nivel de fuerza mecánica.

En la presente tesis se realizó la evaluación de los fármacos (Ibuprofeno 90, Ibuprofeno 63, Acetaminofen fino, y Acetaminofen grueso), los cuales se sometieron a diferentes fuerzas de compresión. En el seno de la matriz se lleva a cabo una serie de eventos como son un reordenamiento o empaquetamiento y deformación de las partículas como resultado del desplazamiento del aire hasta llegar a un punto límite de deformación del polvo. Después de un tiempo determinado se reduce la fuerza obteniendo así, un comprimido.

Por medio de los modelos matemáticos de Walker, Shapiro, Heckel y Kawakita, es posible explicar estos eventos durante la compresión de cada uno de los materiales, así como el tipo de deformación que presentan al ser sometidas a dichas fuerzas.

2.0 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GENERAL

✓ Analizar el comportamiento de compresión (con diferentes fuerzas de presión) y compactación mediante el uso de modelos matemáticos descritos por Walter, Shapiro, Heckel y Kawakita para los fármacos Ibuprofeno-90 Ibuprofeno-63, Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso.

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

✓ Evaluar las propiedades (distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, densidad compactada, densidad verdadera, porosidad del polvo, porosidad intra e inter, Porosidad total, índice de compresibilidad, índice de Hausner, velocidad de flujo y ángulo de reposo) de los materiales Ibuprofeno-90, Ibuprofeno-63, Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso para determinar su comportamiento de flujo y compresibilidad.

✓ Elaborar comprimidos de Ibuprofeno-90, Ibuprofeno-63, Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso utilizando diferentes fuerzas de compresión.

✓ Evaluar las características físicas finales del comprimido obtenido (espesor, masa, resistencia a la ruptura, tiempo de desintegración y friabilidad).

✓ Estudiar el efecto de las diferentes fuerzas de compresión sobre el volumen, densidad y porosidad de los comprimidos mediante el empleo de los modelos matemáticos descritos por Walker, Shapiro, Heckel y Kawakita.

3.0 HIPOTESIS

Ƴ Al someter los fármacos Ibuprofeno-90, Ibuprofeno-63, Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso a diferentes fuerzas de compresión se llevará a cabo un reordenamiento o empaquetamiento y una deformación del polvo, de tal manera que, disminuyan la porosidad y el volumen del mismo. Se espera además, que los probables cambios que sufran los polvos durante la compresión, así como, el tipo de deformación que presentan al ser sometidos a dichas fuerzas se encuentren explicados por modelos matemáticos.

4.0 MARCO TEORICO

4.1 COMPRIMIDOS ^[10, 18, 23]

El término comprimido (*compressed tablet*) se debe a los hermanos Wyeth, quienes lo registraron en 1877 para proteger y restringir su uso. Las farmacopeas no incluyeron esta forma farmacéutica hasta 1916, cuando la USP IX reconoce oficialmente el primer comprimido. Desde entonces diferentes farmacopeas comenzaron a introducir progresivamente diversas monografías sobre comprimidos, lo que pone de manifiesto el interés creciente de esta forma de dosificación.

Los comprimidos o tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica o moldeo de granulados o mezclas de polvos de uno o varios principios activos con o sin excipientes. Las tabletas constituyen actualmente la forma farmacéutica más utilizada.

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

4.1.1 DIFERENTES FORMAS DE COPRIMIDOS ^[23, 25]

Los comprimidos o tabletas pueden variar en lo relativo a su forma, y peso. El más común es circular y de sección biconvexa. Algunos otros elementos frecuentes: el ranurado, que puede ser sencillo o en cruz; permite el fraccionamiento a la mitad o en cuartos. De vez en cuando en lugar de ranura o muesca es una cresta recta embozada; no es tan eficaz para lograr el fraccionamiento. También es común que aparezcan letras, el nombre de la preparación, codificaciones, etc. con base al formato, color, dimensiones, marcas. A las formas cilíndricas tradicionales se han incorporado comprimidos con sección cuadradas, ovoide, etc. Figura 1. El tamaño dependiendo de la dosis del principio activo, de sus características y del uso a que este destinado el comprimido.

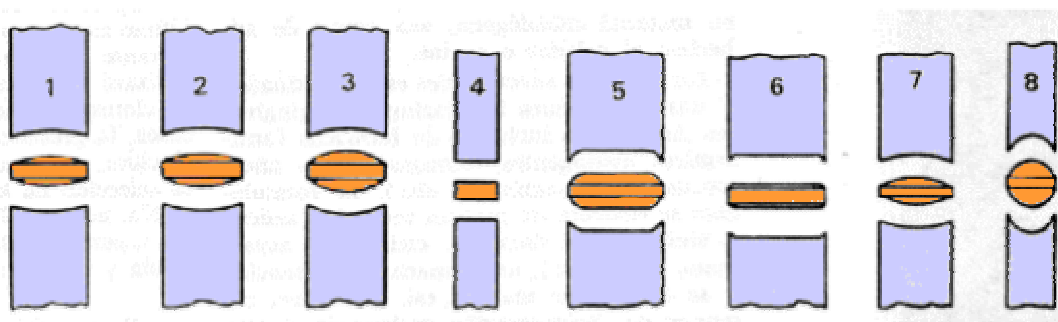


Figura 1. Diferentes tipos de comprimidos ^[25]

4.1.2 CLASIFICACION DE LOS COMPRIMIDOS ^[23,5]

Los comprimidos pueden clasificarse en función de su presentación y de la forma de administración recomendada. Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de los comprimidos ^[23]	
Comprimidos orales para ingestión	
Convencionales	
Masticables	
Multicapa	
Recubiertos	
Comprimidos administrados en la cavidad oral	
Bucales	
Sublinguales	
Comprimidos administrados por otras vías	
Vaginales	
De implantación subcutánea	
Comprimidos destinados dispersarse antes de la administración	
Efervescentes	
Solubles	
Dispersables	

4.1.3 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS COMPRIMIDOS ^[23]

La gran difusión alcanzada por esta forma farmacéutica ha sido consecuencia de las numerosas ventajas que presenta, de las que pueden destacarse las siguientes:

-Dosificación. Constituye la forma farmacéutica para administración oral con mayor precisión en la dosificación.

-Características Organolépticas. Se pueden enmascarar con facilidad características organolépticas desagradables, bien utilizando técnicas de recubrimiento.

-Administración. Por su forma, estructura compacta y reducido tamaño son de fácil administración. En algunos casos, es posible su desintegración en el agua, lo que facilita su aceptación e ingesta.

-Estabilidad. Son las formas orales con mejores propiedades de estabilidad mecánica, química y microbiológica. Por ello, los fármacos incorporados a esta forma farmacéutica presentan una prolongada vida útil.

-Identificación. La gran variedad de las tabletas, hace que la industria farmacéutica utilice marcas, letras, colores, etc., que permitan su fácil reconocimiento lo que puede resultar muy útil en situaciones de intoxicación.

-Liberación controlada. Es posible modular, mediante un diseño adecuado, la velocidad y el lugar de liberación del fármaco, en función de los objetivos terapéuticos.

-Inconvenientes. Los inconvenientes están relacionados más directamente con la forma farmacéutica:

-Ingestión. Solo algunos pacientes lactantes, ancianos, adultos en grave estado o pacientes con sonda naso gástrica, no pueden ingerir el comprimido. Su trituración desaconsejable en muchos casos, por modificar características diseñadas para garantizar su estabilidad y eficacia terapéutica.

-Fabricación. A pesar de los avances tecnológicos, la fabricación de comprimidos es compleja y exige numerosos controles a fin de garantizar una óptima dosificación y absorción de los fármacos.

- Biodisponibilidad. Se pueden plantear problemas de biodisponibilidad, ya que los comprimidos deben disgregarse y dispersarse en los fluidos biológicos antes de la disolución de los principios activos.

4.1.4 COMPONENTES DE LA FORMULACION ^[5, 10, 21, 23]

La obtención de comprimidos, requiere que el material que se va a comprimir posea ciertas características físicas mecánicas; capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. La mayoría de los principios activos no poseen, por sí mismos, todas estas propiedades, y es necesaria la adición de una serie de adyuvantes, materiales inertes, conocidos como excipientes cuyo papel consiste en garantizar que la operación del tableteo pueda efectuarse satisfactoriamente y garantizar que se preparan comprimidos de una alta calidad específica. En la USP 29 se definen como los componentes de una forma farmacéutica los cuales no tienen actividad farmacológica, y cuya función es la de proveer estabilidad física, química y/o biológica al fármaco, así como de favorecer su dosificación. También influyen directamente en la biodisponibilidad del fármaco.

* **Propiedades de un buen excipiente.**

- 1.- Alta compactación.
- 2.- Friabilidad aceptable.
- 3.- Compatibles con los diferentes principios activos.
- 4.- No inferir con el principio activo.
- 5.- Aumentar la fuerza de la tableta.
- 6.- Baja sensibilidad de lubricante.
- 7.- No deben ser muy costosos.
- 8.- No deben presentar cambios físicos y químicos sobre el tiempo, humedad, aire y al calor.

Existen algunos manuales que describen las características de los excipientes más utilizados, para la correcta selección de los mismos; un ejemplo representativo de ellos lo constituye el manual farmacéutico de excipientes, editado conjuntamente por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña ahora Inglaterra.

A continuación se describen las funciones de los tipos de excipientes utilizados frecuentemente en la formulación de comprimidos.

A) Diluyentes. Se utilizan para formar comprimidos de un tamaño adecuado que permita su manipulación, se debe cumplir un límite inferior de volumen y del peso del polvo. Entre las cualidades de un buen diluyente deben presentar una buena capacidad de compresión, ser fácilmente digerible, y presentar un sabor tolerable. Su selección en cada caso concreto, debe hacerse en función de sus propiedades tales como la solubilidad en el agua, su poder adsorbente, neutralidad, acidez o alcalinidad.

Las sustancias más utilizadas como diluyentes son: almidón, lactosa, celulosa microcristalina, sacarosa, fosfato dibásico y tribásico de calcio.

B) Aglutinantes. Son sustancias sólidas que actúan como adhesivos entre partículas de materiales como polvos muy finos sometidos a la acción de la presión para formar gránulos. Además, los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido. Los aglutinantes de origen natural más usados han sido la acacia, la goma de tragacanto, y la gelatina. Sin embargo, están siendo sustituidos en las nuevas formulaciones por aglutinantes de origen sintético, el más empleado es la polivinilpirrolidona.

C) Desintegrantes. Los desintegrantes se añaden a la formulación para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza acuosa o jugos digestivos. Su objetivo es provocar la rápida desintegración del comprimido, así como incrementar el área superficial de los fragmentos del mismo. La desintegración consiste en la ruptura de las uniones formadas durante la compresión, tales como fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficie con posterior recristalización, etc. El proceso de desintegración del comprimido está condicionado, fundamentalmente, por la solubilidad del fármaco, la fuerza de compresión aplicada, la porosidad del comprimido y el tipo y proporción del disgregante añadido a la formulación.

Los desintegrantes utilizados en los comprimidos pueden actuar por diferentes mecanismos:

-Aumentando el volumen al ponerse en contacto con los fluidos acuosos, lo que favorece la separación de las partículas que constituyen el comprimido, incrementando la superficie y en consecuencia la velocidad de la disolución.

-Disolviéndose en el agua y formando en el comprimido unos canales o capilares que facilitan la penetración de los fluidos y por tanto, su desmoronamiento.

-Reaccionando con el agua para dar lugar a la liberación de un gas, habitualmente dióxido de carbono.

-Los desintegrantes más utilizados son: almidones, arcillas, celulosas, gomas y polímeros.

D) Agentes antifricción. En la tolva de alimentación existe fricción entre los gránulos, lo que hace perder carga gravitacional al granulado, provocando un flujo deficiente. Otro tipo de fricción se presenta entre la superficie del comprimido y los punzones y las paredes de la matriz. Para evitar los problemas derivados de la fricción gránulo-gránulo y gránulo-metal es necesaria la adición de agentes antifricción que, de acuerdo con la función que cumplan, pueden ser clasificados en deslizantes, que facilitan el flujo al disminuir la fricción entre gránulo; antiadherentes, que evitan la adherencia de los gránulos de los punzones, y de la matriz, y lubricantes o agentes antifricción propiamente dichos, que reducen la fricción entre las partículas durante la compresión, lo que asegura una mejor transmisión de la fuerza de compresión en la masa del polvo o granulado, y reducen la fuerza de reacción que aparecen en las paredes de la matriz.

La adición de estos agentes, en forma de polvo fino debe realizarse sobre el granulado seco, como paso previo a la compresión. Su eficacia está condicionada por el tamaño de partícula, de forma de cuanto mayor superficie específica presente menores proporciones de lubricante serán necesarias para rodear completamente la superficie de los gránulos.

Los **deslizantes**, añadidos para mejorar las propiedades de flujo, pueden actuar por interposición entre las partículas del gránulo y formar una capa protectora que reduce este modo la fricción interparticular y la tendencia a su adhesión.

El almidón y el talco han sido tradicionalmente los deslizantes más empleados.

Los **antiadherentes** son necesarios cuando algunos de los componentes de la formulación tienen fuerte tendencia a adherirse a la matriz y los punzones metálicos, produciendo superficies rugosas o deterioro en el comprimido. El talco, el almidón de maíz y algunos derivados del silicio, mencionados anteriormente como agentes deslizantes, presentan también buenas propiedades antiadherentes.

Los **lubricantes** van a permitir un buen flujo del granulado de los polvos a partir de los cuales se van a fabricar los comprimidos, evitando de esta forma una variación de los parámetros de interés, como son la variación de masa, la friabilidad, la dureza e inclusive el aspecto ^[25].

E) Colorantes. Los colorantes se incorporan a la formulación con el fin de mejorar el aspecto del comprimido; sin embargo, además de su valor estético, sirven para distinguir un producto de otro y como control durante el proceso de fabricación.

F) Saborizantes y aromatizantes. Los saborizantes y aromatizantes tienen como objeto enmascarar el sabor de la formulación, aunque su uso se limita, generalmente, a los comprimidos masticables u otros destinados a ser disueltos en la boca. Los más utilizados son la sacarina y el aspartame, y en algunos casos la sacarosa.

G) Excipientes de compresión directa. Son sustancias inertes capaces de compactarse sin dificultad cuando se les adiciona y mezcla cantidades importantes de fármaco.

Los excipientes de compresión directa deben presentar características adecuadas en lo que se refiere a las siguientes propiedades:

- Tamaño de partícula. Esta propiedad determina la fluidez y la capacidad de compresión de excipiente.
- Forma de la partícula. Generalmente, la forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo. Esta forma se consigue obteniendo los excipientes por secado en lecho fluido o por atomización.

- Estado cristalino y de hidratación. Las diferentes formas polimorfas o de hidratación en las que pueden encontrarse algunos excipientes dan lugar a comportamientos diferentes en la compresión.
- Deseccación. Es condición indispensable que los excipientes estén correctamente secados y presenten una escasa humedad residual.
- Densidad. Se aconseja la utilización de excipientes de alta densidad, puesto que si el excipiente es ligero y esponjoso, su flujo será inadecuado y el peso del producto incorporado en la matriz resultará bajo y, en consecuencia, se obtendrá malos comprimidos.

Entre las sustancias más utilizadas como excipientes de compresión directa se incluyen la lactosa monohidratada, la lactosa anhidra, el fosfato dicálcico anhidro o dihidratado, el manitol, el sorbitol, la celulosa microcristalina y los almidones modificados.

4.1.5. COMPRIMIDOS FABRICADOS POR VIA DIRECTA ^[3, 4, 5, 21, 22, 23]

La compresión directa consiste en compactar los comprimidos de manera directa a partir del material en polvo sin modificar su naturaleza física. Los materiales para la compresión directa deben reunir ciertas características como son: fluidez elevada, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tabletadora presentando un llenado uniforme, compresibilidad elevada, o sea, suficiente capacidad para sufrir deformación, altamente compatibles, es decir, capacidad para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza, gran adhesividad para tener la capacidad de enlazar o ligar. Originalmente, el método de compresión directa para la elaboración de comprimidos se reservaba para un pequeño grupo de sustancias químicas cristalinas que tenían todas las características físicas antes mencionadas para la formación de un buen comprimido (sales de potasio, cloruro de amonio).

Partículas diferentes o de superficie sólida de gran cohesividad para enlazar otras partículas similares, el tamaño de partícula deben ser acorde al resto de la mezcla, la distribución granulométrica debe ser estrecha para evitar una segregación de polvo, y debe tener muy buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o los punzones.

*** Proceso que involucra el método de fabricación por compresión directa.**

1.- Surtido de materias primas.

2.- Tamizado. Este método se realiza por dos razones. Para remover materiales extraños los cuales pueden estar presentes en disolventes y para homogenizar el tamaño de partícula, triturando terrones que se formen de la aglomeración de polvo tanto de excipientes como de principio activo generalmente durante el almacenamiento.

3.- Mezclado. En esta etapa se mezclan el principio activo, los diluyentes y los desintegrantes.

4.- Compresión. Por último las tabletas son obtenidas por compresión entre dos punzones y una matriz.

*** Ventajas y desventajas al proceso por vía directa.**

Tabla 2. Ventajas y desventajas al proceso por vía directa ^[3]	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Elimina etapas de fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal. - Se suprime el calor y la humedad aumentando la estabilidad física o química del fármaco. - Se reduce el riesgo de contaminación. - Se optimiza el tiempo de desintegración y % de disolución del fármaco. - Se reduce la merma de proceso a menos del 1%. - Simplifica la validación del proceso de fabricación de tabletas. - El desgaste de los punzones es menor. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se requiere el empleo de excipientes para compresión directa los cuales pueden ser costosos. - Fármacos de dosis pequeñas presentan problemas con la uniformidad de contenido. - Las características reológicas del fármaco son críticas. <p>Por diferencia de densidad, puede ocurrir segregación</p>

4.1.6 CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS ^[5, 23]

Los comprimidos deben cumplir con varias especificaciones sobre sus propiedades químicas, físicas y biológicas. Los aspectos de calidad relacionados con el producto terminado deben tenerse en cuenta desde la primera etapa del proceso de desarrollo. Las muestras deben ser tomadas al azar.

Las pruebas y especificaciones de algunas de estas propiedades se encuentran descritas en la farmacopea. Entre las más importantes se encuentran: el contenido de dosis y la uniformidad de la misma, la liberación del fármaco en relación con la disgregación del comprimido y la disolución del fármaco. Otra propiedad importante es la resistencia del comprimido frente al desgaste y a la rotura.

Estos ensayos deben también repetirse tras la conservación de los comprimidos en diferentes condiciones de temperatura, humedad, iluminación; con el objeto de conocer su estabilidad a largo plazo y su tiempo de caducidad.

En la tabla 3. Se resumen algunas de los parámetros de comprobación de la calidad del comprimido.

Tabla 3. Parámetros de comprobación de la calidad de los comprimidos ^[23]	
Características	Parámetros
Organolépticas	Aspecto Olor Textura sabor
Mecánicas	Resistencia a la fractura Resistencia mecánica (friabilidad)
Geométricas	Forma , grabados y dimensiones
Posológicas	Uniformidad de peso Uniformidad de contenido
Indicadores biofarmacéuticos	Tiempo de disgregación Velocidad de disolución
Químicas	Contenido de fármaco Productos de degradación Contaminantes Humedad
Estabilidad	Estabilidad del fármaco a la luz calor Frente a la humedad,

4.1.7 DIFERENTES TIPOS DE PRENSAS DE COMPRESIÓN [2, 5, 21,25]

Las máquinas que cumplen la compactación de los gránulos tienen como parte esencial que la constituye la matriz y los punzones. Los dispositivos se ajustan de modo tal, que hay dos tipos de máquinas, las de impacto o excéntricas y las rotativas. En las primeras la presión de compactación se hace desde el punzón superior, el inferior la soporta conjuntamente con el granulado; en el ciclo final este punzón inferior eyecta el comprimido formado. En las rotativas el esfuerzo de compresión es compartido tanto por el punzón superior como inferior. Para los volúmenes de producción reducidos o con muy diversos formatos se prefiere la excéntrica, también para la granulación en seco; para volúmenes de producción grandes se prefieren las rotativas, máquinas más complicadas que las otras, pero de gran rendimiento.

4.1.7.1 ELEMENTOS BÁSICOS DE UNA TABLETEADORA [5]

Una máquina de comprimir consta de una serie de de elementos fundamentales. En la figura 2. Podemos observar algunos de sus componentes:

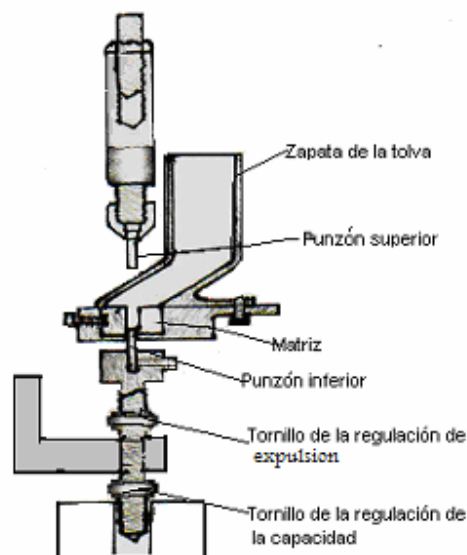


Figura 2. Partes de una tableteadora de un punzón único [5]

-Los **punzones**: son los elementos mediante los cuales se va aplicar la fuerza axial sobre el granulado. Son piezas metálicas, en general de acero inoxidable y habitualmente de forma cilíndrica. Su superficie puede ser plana de mayor o menor grado, cóncava lo que da lugar a diferentes formas de comprimidos.

-La **matriz**: constituida por una pieza metálica perforada con uno o varios orificios de forma circular. Aunque al igual que los punzones, pueden adoptar diversas formas geométricas para adaptarse al punzón.

-El **sistema de alimentación**: constituido por una tolva en la que se introduce el granulado o mezcla de polvos con un dispositivo para facilitar el llenado homogéneo de la matriz, el cual se utiliza en a la compresión directa.

-El **manómetro** que consiste de una guía por la cual se une a un punzón o un soporte del punzón, para la calibración de la presión.

4.2 PROPIEDADES DE LAS PARTÍCULAS ^[5]

*Adherencia y cohesión.

La presencia de fuerzas moleculares hace que las partículas sólidas tienden a fijarse entre si y a otras superficies. La adherencia y la cohesión son dos partes del mismo fenómeno. La cohesión ocurre entre superficies similares, por ejemplo entre las partículas que forman una masa sólida mientras que la adherencia se produce entre dos superficies distintas, como la de una partícula y la pared de la tolva.

Las fuerzas de cohesión que actúan entre las partículas de un lecho de polvo corresponden sobre todo a las fuerzas de van der Waals, otras fuerzas de atracción que contribuye a la cohesión entre las partículas pueden ser las fuerzas de tensión superficial entre capas de líquido absorbidas sobre las superficie de las partículas y las fuerzas electrostáticas procedentes de las cargas por contacto o roce.

***Efecto del tamaño de las partículas.**

Como la adherencia y la cohesión son fenómenos que ocurren en las superficies, el tamaño de las partículas debe influir en la fluidez de un polvo. Las partículas finas con una relación muy alta entre superficie y masas son más cohesivas que las partículas más gruesas, sobre las que actúan en mayor medida la fuerza de gravedad. Las partículas mayores de 250 μm suelen fluir con relativa libertad, pero cuando el tamaño disminuye por debajo de 10 μm los polvos se vuelven cohesivos y resistentes al flujo provocado por la acción de la gravedad, salvo, posiblemente, cuando forman grandes aglomerados.

***Formas de las partículas.**

Los polvos con partículas de tamaño similar pero con forma distintas poseen propiedades de flujo muy diferentes debido a las variaciones del área de contacto entre las partículas.

***Distribución del tamaño de partícula.**

Es conocer la distribución del tamaño de las partículas que componen el gránulo o el polvo. De acuerdo con las características de los granulados y polvos empleados en el desarrollo de formas farmacéuticas convencionales, se emplea el método de tamizado, su fundamento es la separación física de las partículas por efecto mecánico. Existen otros métodos para medir la distribución del tamaño de partícula (microscopía y método de sedimentación).

***Velocidad de flujo.**

Es el cociente de la masa en función del tiempo. Y se refiere al tiempo que le toma a una masa desplazarse, es dependiente del tamaño de partícula (a menor tamaño, mayor velocidad); de la forma (formas más esféricas y regulares, mayor velocidad); de la superficie (superficies más lisas, mayor velocidad de flujo); y del diámetro de salida (a menor diámetro, menor velocidad).

4.2.1 FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA GEOMETRÍA DE LA COMPACTACIÓN.

-Tamaño de las partículas y distribución por tamaños: en un polvo con un intervalo de tamaño muy amplio, los espacios vacíos entre las partículas más finas, hace que la compactación del polvo sea más densa y su cohesividad, mayor.

-Forma y textura de las partículas: influyen en la porosidad mínima del lecho del polvo. Los arcos o puentes en el interior del lecho de polvo se forman con mayor facilidad mediante interconexiones de las partículas no isométricas y de textura elevada.

-Propiedades de superficie: la presencia de fuerzas electrostáticas pueden añadir atracciones entre las partículas y facilitar una compactación más estrecha entre ellas, con el consiguiente aumento de la cohesión.

-Condiciones de manipulación y procesamiento: la forma en que se manipula un polvo antes de que fluya o se compacte influye en el tipo de la geometría de la compactación.

*Caracterización del flujo de polvo.

Cuando se estudian las características de flujo de un polvo resulta útil poder cuantificar el tipo de comportamiento para lo que se dispone de muchos métodos, bien de forma directa, utilizando procedimientos dinámicos, o bien de forma indirecta.

A) Método indirecto.

-Angulo de reposo. Se utiliza como método indirecto para cuantificar la fluidez de un polvo debido a su relación con la cohesión entre partículas.

Como norma general, las propiedades de flujo de los polvos con ángulo de reposo superiores a 50° son insatisfactorias, mientras que los ángulos mínimos cercanos a 25° corresponden a propiedades de flujo muy buenas.

B) Método directo

-Velocidad de flujo de la tolva. El método más sencillo para determinar directamente la fluidez de un polvo consiste en medir la velocidad a la que dicho polvo sale de la tolva.

Esta determinación nos permite conocer la capacidad de fluidez de polvos y granulados; la cual se ve influida por la fricción entre las partículas, y entre las partículas y la tolva de alimentación de la tableteadora.

4.2.2 Unión de partículas al formar un comprimido.

La transformación de un polvo en un comprimido es fundamental la unión entre partícula-partícula (formación de enlaces entre ellas). La naturaleza de estos enlaces se divide tradicionalmente en cinco tipos, conocidos como la clasificación de Rumpf:

- 1.- Puentes sólidos.
- 2.- Unión por líquidos (fuerzas capilares y tensión superficial).
- 3.- Puentes de aglutinantes (aglutinantes viscosos y capas de adsorción).
- 4.- Fuerzas intermoleculares y electrostáticas.
- 5.- Enlazamiento mecánico

En la compresión de los polvos es frecuente considerar dos tipos de enlaces los que dominan en el proceso de formación del enlace entre partículas, a saber la unión debida a la fuerza intermolecular y la formación de puentes sólidos.

El entrelazamiento mecánico entre partículas también se considera un tipo posible de unión en los comprimidos.

La unión por fuerzas intermoleculares se conoce también como unión por adsorción, es decir, los enlaces se forman cuando dos superficies sólidas entran en contacto y después se adsorben la una con la otra. La formación de puentes sólidos, también se conoce como *teoría de difusión de la unión*, reproduce cuando dos sólidos se mezclan en una superficie de contacto y forman una fase sólida continua.

4.3 FUNDAMENTO DE COMPRESION ^[2, 5, 16]

* Mecanismos de compresión de los polvos.

La compactación de polvo se define como la formación de una muestra porosa de una geometría definida mediante la compresión del polvo. Ahora cuando la fuerza de los punzones se aplica al conjunto de las partículas alojadas en el interior de la matriz para formar el comprimido (Fig. 3a) se producirá de forma secuencial o concurrente, los siguientes eventos:

- Reordenamiento o empacamiento de las partículas para formar una estructura menos porosa, debido al deslizamiento de las mismas. La fuerza de compactación requerida en esta etapa es baja, habitualmente estará asociada con una fragmentación parcial de las partículas, por efecto del desgaste de las superficies rugosas al entrar en contacto unas con otras, y el aumento de la fricción entre las partículas impedirá que se desplacen entre sí.
- Deformación de las partículas, son los cambios en las dimensiones de las partículas, como consecuencia del incremento de la fuerza aplicada, que va acompañada, en la mayoría de los casos, de fragmentación (Fig. 3c y d).

El que predomine uno u otro efecto depende de las propiedades de las partículas pero, en cualquier caso, el resultado será un descenso en la porosidad y un aumento en el contacto interparticular.

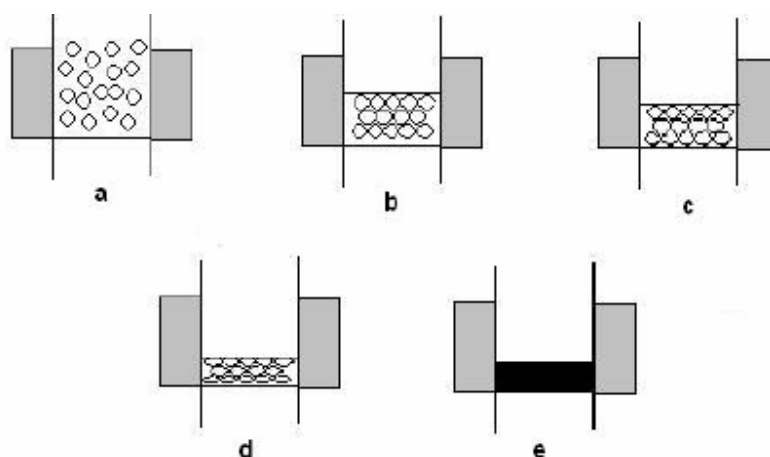


Figura 3. Fases de la consolidación de un comprimido (en la figura a y b, se observa un reordenamiento de las partículas. En la figura c y d, se aplica una fuerza para la fragmentación de las partículas. En la figura e, se observa el comprimido compactado) ^[23]

Si la deformación ha sido fundamentalmente plástica, la retirada de la fuerza de compresión no producirá cambios significativos en el volumen del comprimido, ya que las uniones interparticulares no se romperán. Sin embargo, si la deformación predominante es la elástica, las partículas tienden a revertirse a su forma inicial, reduciéndose el área de contacto interparticular y en consecuencia la consistencia de los comprimidos no es buena. (Fig. 4).

Para que pueda predominar la deformación plástica en la elaboración de tabletas, se hace uso de aglutinantes.

Las partículas también se pueden fragmentar en varias partículas separadas de menor tamaño. Estos fragmentos pueden encontrar entonces nuevas posiciones que disminuirán aún más el volumen del lecho del polvo.

Cuando la presión que se aplica aumenta aún más, las partículas más pequeñas que se han formado podrían sufrir una nueva deformación. De esta manera, una sola partícula puede sufrir este ciclo de sucesos varias veces durante una compresión y como resultado de la compresión, las superficies de las partículas se acercan estrechamente entre si y se pueden formar enlaces entre ellas.



Figura 4. Tipos de deformación durante la compresión ^[2]

La deformación elástica o plástica, dependen en parte, de la presión a la que son sometidas las partículas, el hecho es que si estas no se distribuyen uniformemente dará a la existencia de zonas menos consistentes en la estructura del comprimido, por lo que, si la fuerza ejercida no ha sido suficiente, tenderá a romperse a laminarse, debido a la recuperación elástica. Además el aire que quedo ocluido entre las partículas tenderá a situarse en la zona de menor densidad, contribuyendo también a la laminación o “capping” por dichas zonas.

Cuando el grado de deformación esta relacionado con la tensión aplicada y el tiempo que dure la carga. Este comportamiento ante la deformación se denomina deformación visco-elástica y viscosa de un material, la cual se ilustra en la figura 5.

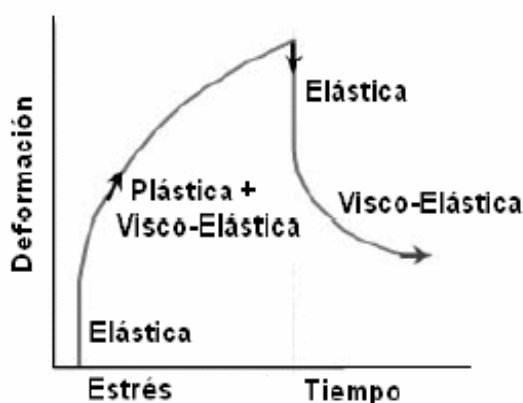


Figura 5. Tensión al estrés de partícula ^[14]

Muchos productos farmacéuticos tienen este tipo de comportamiento, por lo tanto, son sensibles a la velocidad con que se aplica la fuerza, y las propiedades de la tableta dependerán en este caso del desplazamiento del punzón en el tiempo durante el proceso de compresión.

Los gránulos requieren un número mayor de procesos para su compresión y se pueden clasificar en dos grupos:

- Cambios físicos de los gránulos (partículas secundarias).
- Cambios físicos de las partículas primarias a partir de las cuales se formaron los gránulos.

Estos últimos cambian las dimensiones de las partículas primarias por deformación plástica y fragmentación, estos procesos tiene gran importancia para la resistencia de las tabletas. Los gránulos se pueden deformar, tanto elástica como permanentemente, pero también pueden aumentar su densidad, es decir, reducir su porosidad intragranular.

Con estos procedimientos los gránulos se pueden describir aún como unidades coherentes, pero cambiarán su forma y porosidad.

4.3.1. FRICCIÓN SOBRE LA PARED DE MATRIZ DURANTE LA COMPRESIÓN [5, 17]

Algunos factores que se deben tomar en cuenta en la distribución de la densidad en el proceso de compactación cuando este no es homogéneo es principalmente a la fricción entre partículas y fricción entre paredes.

Con el objeto de evaluar la fricción entre el polvo y la pared de la matriz durante la compresión y la expulsión del comprimido se basa principalmente en el uso de señales de fuerza. El tipo mas frecuente de compresión utiliza una presión con un punzón único que tiene la parte superior móvil y la parte inferior fija. La fuerza se aplica por el punzón superior y se transmite axialmente hasta el punzón inferior y también lateralmente hacia la matriz. La expulsión del comprimido se debe a que el punzón inferior aplica una fuerza de expulsión.

Cuando el punzón superior establece contacto con el lecho del polvo de la matriz al descender, la fuerza aumenta con el tiempo. La fuerza es aplicada hasta un valor máximo y después disminuye durante la fase de descompresión hasta cero. Paralelamente al trazado de la fuerza del punzón superior se obtienen los trazados de las fuerzas de punzón inferior y de la matriz. Ambas se pueden describir como fuerzas transmitidas y los valores serán, en general más bajos que las fuerzas aplicadas. Se considera que la fuerza transmitida por el punzón superior hacia el inferior depende de varios factores, como la fricción entre el polvo y la pared de la matriz. Los cuales se expresan en la siguiente ecuación (1)

$$F_a = F_b (KL/D).....Ecuación (1)$$

Donde F_a y F_b son las fuerzas aplicadas y transmitidas, L y D es igual la longitud y el diámetro de la columna del polvo que se encuentra dentro de la matriz cilíndrica K es una constante que es una función del coeficiente de fricción entre las partículas y la pared de la matriz. Por tanto, la transmisión de fuerza desde el punzón superior al inferior depende de la fricción entre el polvo y la pared de la matriz. Tanto la diferencia de las fuerzas transmitida, es decir, fuerza del punzón superior menos fuerza del punzón inferior, como la relación entre la fuerza de ambos punzones.

La fuerza del punzón superior/ fuerza del punzón inferior se usa como medida de fricción en la pared de la matriz durante la compresión.

4.3.2. FUERZA Y DESPLAZAMIENTO DEL PUNZÓN. [2, 5]

La relación entre las fuerzas y el desplazamiento se usan como una medio para obtener información sobre el comportamiento ante la compresión del polvo y predecir la capacidad para formar un comprimido, incluida la evaluación de las propiedades elásticas de los materiales a partir de la curva de descompresión. También se puede utilizar para monitorear el comportamiento entre la compresión de una sustancia para documentar y evaluar la reproducibilidad entre los lotes.

Otro uso importante que se ha utilizado como estudio básico de la situación de energía que se desarrolla durante la compactación de los polvos, es la energía aplicada sobre el polvo y se puede calcular a partir de la superficie que se encuentra bajo la curva.

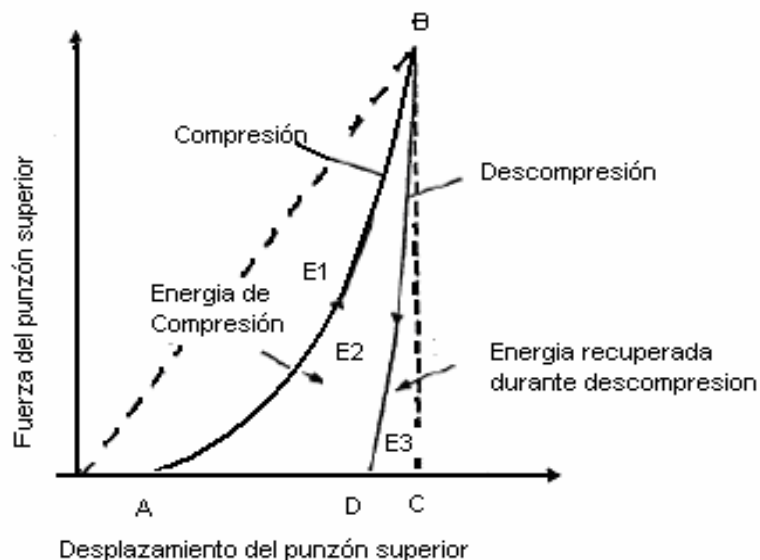


Figura 6. Esquema de la relación de la fuerza y el desplazamiento del punzón superior durante compresión y descompresión en diferentes áreas (E1,- E3) usando las características en un proceso de compactación [2]

Uno de los métodos empleados se basa en la división de la curva de fuerza desplazamiento. En diferentes regiones indicadas como E1, E2 y E3 en la Figura 6. Se ha sugerido que las áreas E1 y E3 deberían ser lo más pequeñas posibles si el polvo se comportase bien en la operación de tableteado, obteniendo tabletas con una resistencia mecánica elevada. Otro método propuesto es el análisis matemático de la fuerza-desplazamiento desde la fase de compresión, por ejemplo una curva hiperbólica.

Las curvas fuerzas-desplazamiento indica la capacidad que tiene los polvos para formar comprimidos, incluida la evaluación de las propiedades elásticas de los materiales a partir de la curva de descompresión. También se pueden utilizar para monitorear el comportamiento entre la compresión de una sustancia para documentar y evaluar la reproducibilidad entre lotes.

Una utilidad importante de estas curvas es para el estudio básico de la situación de energía que se desarrollan durante la compactación de los polvos, es la energía aplicada sobre el polvo y se puede calcular a partir de la superficie que se encuentra bajo la curva fuerza-desplazamiento. Esta energía de compactación se usa para superar la fricción entre partículas, deformar las partículas (permanente o reversible) y crear nuevas superficies de partículas por fragmentación.

***Compactación de partículas sólidas.**

El grado de fragmentación y la deformación permanente que sufren las partículas durante la compresión son importantes para la estructura y resistencia del comprimido. Se ha sugerido que ambas características son consecuencia del método de compresión e influyen en la resistencia del comprimido. Se cree que la importancia de la fragmentación de las partículas esta relacionada con la formación de pequeñas partículas que constituyen el comprimido, con lo que se desarrollará un gran número de puntos de contacto entre las partículas en los que se formarán los enlaces.

En cuanto a la deformación permanente, se ha explicado como un efecto sobre la superficie de contacto en los puntos adecuados entre las partículas, con el consiguiente incremento de la fuerza de los enlaces, aunque la importancia relativa que tienen estos mecanismos para la unión entre partículas en el comprimido y la resistencia que el comprimido ejerce contra la fractura aún no esta totalmente aclarada. Con respecto a la deformación elástica, que es recuperable, se considera como un mecanismo perturbador más que inductor de enlaces. Una mala compactabilidad, definida como una baja resistencia del comprimido laminado.

Se considera que una de las propiedades más importantes de las partículas de cara a la resistencia mecánica del comprimido es su tamaño antes de la compactación. Se asume que un tamaño de partícula original más pequeño aumenta la resistencia del comprimido, pero también se ha sugerido que el efecto del tamaño original de las partículas esta limitado, en términos relativos, para la compactación del polvo, con la posible excepción de las partículas bien pequeñas.

Se pueden obtener relaciones variables y a veces complejas entre el tamaño de partícula y la resistencia del comprimido, con un valor máximo y mínimo para la resistencia del comprimido. Las relaciones complejas se podrían asociar con un cambio de la forma estructura o el grado de desorden de las partículas de un tamaño dado. Parece también que un aumento de la presión de compactación resalta la relación entre el tamaño original de la partícula y la resistencia del comprimido del término absoluto.

4.3.3 ETAPAS DE LA FORMACION DEL COMPRIMIDO ^[5, 21]

La compactación se define como la formación de una muestra porosa de una geometría definida mediante la compresión del polvo.

El proceso de tableteado se puede dividir en tres etapas o *ciclo de compactación* (figura 7).

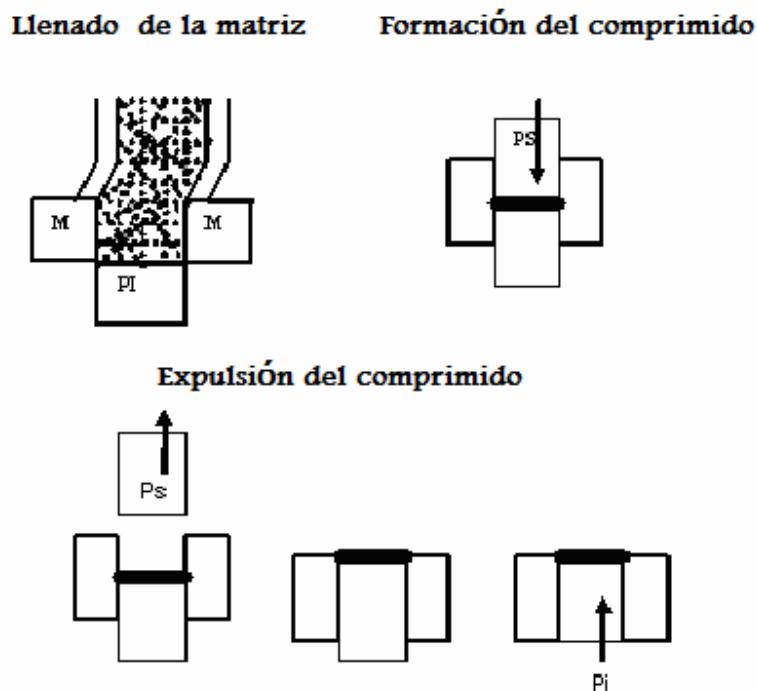


Figura 7. Etapas del proceso de compactación. M: matriz; G; granulado; Pi: punzón inferior; Ps: punzón superior ^[23]

Etapa I. Llenado de la matriz.

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

Etapa II. Formación del comprimido.

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

Etapa III. Expulsión del comprimido.

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

4.3.4 CAMBIOS DE LA RESISTENCIA DEL COMPRIMIDO DESPUES DE LA COMPRESIÓN.

Para describir los mecanismos responsables de los cambios que se producen en la resistencia del comprimido después de la compactación se han efectuado estudios los cuales son:

- Disminución de la resistencia del comprimido.
- Reducción de enlaces debido a la condensación de agua en los poros del comprimido.
- Cambio del micro estructura del comprimido debido a la dilución del material en el agua condensada.
- Ablandamiento de la resistencia del comprimido.
- Aumento de la resistencia del comprimido.

- Formación de enlaces por cristalización del material disuelto en el agua condensada.
- Formación de enlaces por la cristalización del material amorfo.
- Cambio de la micro estructura del comprimido por la deformación viscosa de las partículas.
- Cambio en la micro estructura del comprimido por reducción del material sólido en estado amorfo.
- Cambio en la micro estructura del comprimido por transformación polimórficas.

4.3.5 DIFERENTES PROBLEMAS QUE SE PRESENTAN EN LA COMPRESIÓN.

Durante el proceso de tableteado pueden sufrir varios problemas técnicos que se presentan durante la elaboración de tabletas y sus causas más frecuentes se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Algunos defectos de las tabletas y sus causas	
problemas	Causas
Laminación o “camping”	<ul style="list-style-type: none"> - Gránulos demasiados secos. - Exceso de finos - Presione demasiado baja - Elevada presión de compresión. - Matrices y punzones desgastados. - Velocidad de compresión demasiado rápido
Adherencia a los punzones	<ul style="list-style-type: none"> - Punzones dañados o insuficientemente pulidos. - Humedad relativa elevada. - Gránulos demasiado húmedos.
Lenta disgregación	<ul style="list-style-type: none"> - Presión demasiado alta - Insuficiente disgregante
Escasa dureza	<ul style="list-style-type: none"> - Presión demasiado baja. - Insuficiente aglutinante.
Inexactitud de dosis	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiente lubricante - Gránulos demasiado gruesos. - Segregación de los gránulos.

Estos problemas están relacionados con los polvos destinados a formar tabletas, y también con el diseño y condiciones de la prensa que se deben evitar comprobando que el polvo posee las propiedades técnicas adecuadas así como una tableteadora adecuada y bien acondicionada.

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

- 1.- Homogeneidad.
- 2.- Deslizamiento.
- 3.- Propiedades de compresibilidad y compactibilidad.
- 4.- Propiedades de adhesión y fricción.

Las propiedades técnicas se controlan con los excipientes de la formulación y la combinación en que estos se adicionan durante el proceso previo a la compactación.

4.4 DIFERENTES MODELOS DE ANALISIS PARA INTERPRETAR LOS CAMBIOS DE LAS PARTICULAS EN LA COMPACTACIÓN. ^[2, 5, 7, 11]

Modelos matemáticos.

Diversos modelos matemáticos son usualmente utilizados para explicar los cambios que sufren los polvos en su porosidad, densidad y volumen al aplicar una fuerza de presión en una columna donde está contenido polvo. En estas pruebas las partículas son comprimidas con un pistón cilíndrico usando fuerza mecánica. Interpretar estos hechos de las propiedades de la partícula basadas sobre observaciones macroscópicas, como la variación de la presión con el volumen.

El primer modelo reportado sobre la compresión lo realizó **Walker** quién relacionó el volumen (**V**) con el logaritmo de la presión (**P**)

$$V = a_1 - K_1 \ln P \dots \dots \dots \text{Ecuación (2)}$$

El modelo de Walter se basa en métodos experimentales para un gran número de materiales.

Shapiro propuso un modelo basado en la reducción de la porosidad durante el proceso de compactación de un proceso de reacción de primer orden. Relacionando la presión (**P**) con la porosidad (**ϵ**) en la siguiente forma:

$$-d\epsilon/dP = K_\epsilon \dots \dots \dots \text{Ecuación (3)}$$

Integro la porosidad inicial (ϵ_0) con la porosidad final (ϵ) obteniendo la siguiente ecuación.

$$\ln 1/\epsilon = \ln 1/\epsilon_0 + K_P \dots \dots \dots \text{Ecuación (4)}$$

Posteriormente **Heckel** introduce una ecuación para el seguimiento de la fuerzas de presión aplicada en una columna es decir, en la matriz el propuso la siguiente ecuación.

$$\ln (1/1-D) = KP + A \dots \dots \dots \text{Ecuación (5)}$$

Donde (**P**) es la presión aplicada, (**A**) es una constante que refleja la redistribución y fragmentación de partículas, (**K**) es la pendiente de la parte lineal de la relación, que refleja la deformación elástica de las partículas durante la compresión y (**D**) es la porosidad del comprimido.

La compresión de los polvo se puede describir como una reacción de primer orden en la que los poros son el reactante y la densificación, el producto (Figura 8).

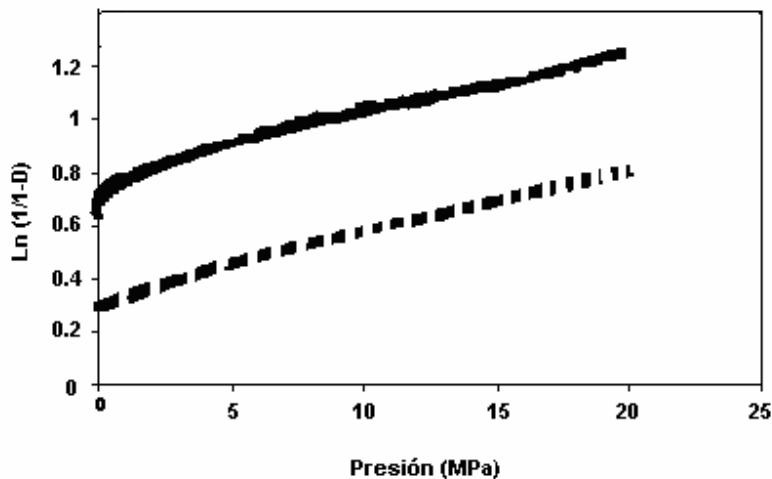


Figura 8. Representación del modelo de Heckel ^[11]

Para poder usar el parámetro de presión de Heckel para comparar diferentes sustancias, es importante estandarizar las condiciones experimentales como son las dimensiones del comprimido y la velocidad de compactación.

La Figura 9. Muestra tres tipos de gráficos de un perfil típico de Heckel. En la **grafica A** se observa una curvatura inicial (fase I) que reflejaría la fragmentación y recolocación de la partícula. Después, de dicha curvatura, la grafica presenta líneas paralelas (en el caso de que se evalúen varios materiales con dicho comportamiento) durante un intervalo sustancial de presiones aplicadas (fase II), a lo que se debe la expresión. A partir del gradiente de esta parte lineal se puede calcular o medir la plasticidad de la partícula.

Por último, durante la compresión se representa la expansión de la altura del comprimido por el aumento de la porosidad del mismo (fase III). A partir de esta fase de descompresión se puede calcular la elasticidad de la partícula como el cambio relativo de la porosidad o altura del comprimido.

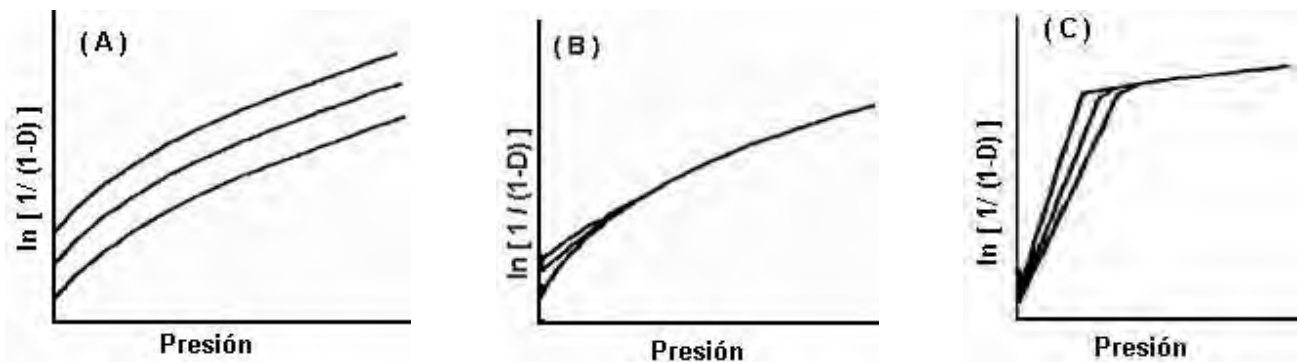


Figura 9. Diferentes tipos de graficas de Heckel [2]

- **Gráfico tipo B.** En la etapa inicial de compresión se presenta una curvatura un poco más pronunciada que en los gráficos de tipo A, y después se observan líneas que se traslapan al llegar a ciertas presiones altas. Los materiales que brindan estas curvas presentan fragmentación cuando el polvo se densifica.
- **Gráfico tipo C.** En la etapa inicial de compresión, se presentan pendientes pronunciadas, para después tener una región de líneas que se traslapan. Los materiales con este tipo de comportamiento no presentan un reacomodo inicial de las partículas y presentan deformación plástica.

El modelo de **Kawakita**, evalúa la mecánica de compresión de los gránulos calculando la fuerza de zillamiento durante la compresión. Parte de la suposición de que el sistema se encuentra en equilibrio durante todas las etapas de la compresión de un polvo en un espacio cerrado, por lo que el producto de la presión por el volumen será constante. La ecuación tiene la siguiente forma lineal:

$$P/C = (1/ab) + (P/a).....Ecuación (6)$$

Donde (**P**) es la presión aplicada, (**C**) es el grado de reducción de volumen y (**a y b**) son constantes. Los cuales pueden ser vistos en un grafico (figura10) **P/C** contra **P** el cual debe dar una línea recta de donde se pueden derivar las constantes **a y b**. El grado de reducción de volumen se refiere al volumen inicial de la tableta (**Vo**) en relación con el volumen de la tableta (compactada) con una presión aplicada **P** (**Vp**), el parámetro de compresión **1/b** corresponde a la fuerza de los gránulos referida a la fuerza de compresión de la forma siguiente:

$$C= (Vo-Vp)/ Vo= abP/1 + bP.....Ecuación (7)$$

Kawakita indica que esta ecuación es aplicable mejor para polvos farmacéuticos, donde se debe presentar atención al volumen inicial (**Vo**) ya que, las desviaciones de esta ecuación son debido a las fluctuaciones del valor medio del volumen inicial (**Vo**).

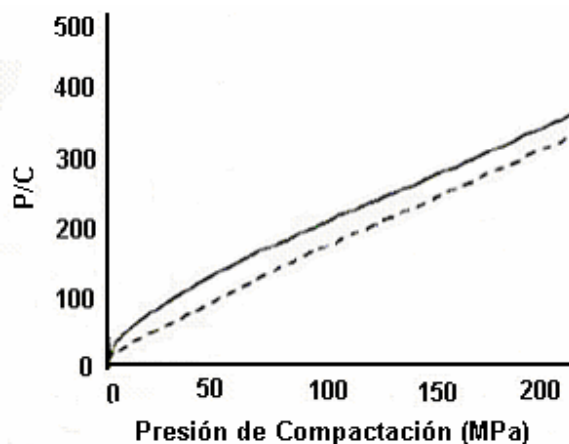
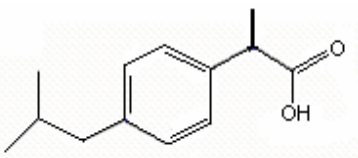


Figura 10. Representación grafica de la ecuación de Kawakita para almidón pregelatinizado (—) y fosfato dibásico de calcio (- - -) [2]

4.5 IBUPROFENO [1, 6, 8, 9, 10, 21, 24]**Figura 11.** Ibuprofeno [8]

-Nombre Químico: Ácido α -metil-4(2-metilpropil) bencen acético.

-Nombre sistemático: Ácido 2(p-isobutilfenil) propiónico.

-Nombre común: Ibuprofeno.

-Formula condensada: $C_{13}H_{18}O_2$.

-Peso Molecular: 206.27, C 75.68%, H 8.80%, O 15.51%

-Características físicas, químicas, y fisicoquímicas.

-Descripción: polvo cristalino de color blanco, con un ligero olor y sabor característico.

-Solubilidad: Prácticamente soluble en agua, muy soluble en acetona, en diclorometano, en etanol (96%) y éter etílico. Soluble en soluciones alcalinas diluidas de hidróxidos y carbonatos.

-Punto de fusión: 75 °C- 78 °C.

-Identificación:

A) La absorción de luz de una solución de Ibuprofeno 0.05% w/v en hidróxido de sodio 0.1M presenta dos máximos a 264 y a 272 nm y un hombro a 258nm. El intervalo de absorbancia entre la máxima a 264nm y el hombro a 258nm es de 1.20 a 1.30. El intervalo de absorbancia del máximo a 272nm y el hombro a 258nm es de 1.00 a 1.10.

B) la cromatografía obtenida durante la determinación de pureza, presenta un máximo y tiempo de referencia similar a la solución estándar de Ibuprofeno.

-Contenido de agua: No mas de 1.0%.

-Residuos a la Ignición: No mas de 0.5%.

-Metales pesados: no más de 0.002%

-Pureza cromatografica: No mas de 0.3% de cualquier impureza individual y no mas de 1.0% de total de impureza.

-Pureza: No menos del 97% y no más del 103 % de $C_{13}H_{18}O_2$.

-Síntesis:

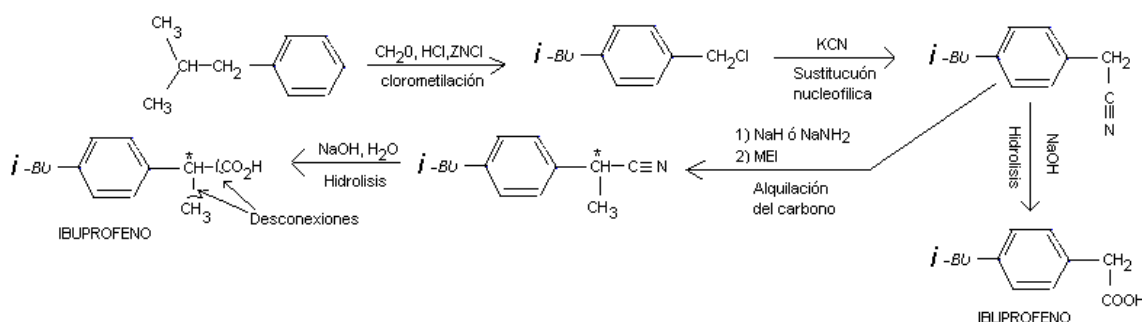


Figura 12. Síntesis del Ibuprofeno [6]

-Preparación: Se acetila isobutilbenceno en posición para, por un procedimiento de Friedel-Crafts para obtener acetafenona, la cual se trata con HCN para producir la cianohidrina. El calentamiento con HI P-rojo hidroliza el nitrilo a ácido y, simultáneamente, reduce el grupo oxilo.

-Mecanismo de acción: El Ibuprofeno es un derivado de ácido propiónico, con actividad antiinflamatoria, analgésico y antipirético. Es inhibidor efectivo de la ciclooxigenasa1 y con ello la conservación de ácido araquidónico en prostaglandinas, tromboxano A_2 .

El efecto Antipirético se produce al activar sobre el hipotálamo, al incrementar la disipación de calor como resultado de la vasodilatación y un incremento el flujo sanguíneo periférico.

-Indicaciones Terapéuticas: Es un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético, útil en casos de dismenorrea, afecciones dolorosas musculares esqueléticas y odontológicos, así como en las molestias del resfriado común, afecciones reumáticas no articulares como bursitis, tendinitis, dolor bajo de espalda (fibrosis dorso, lumbar, lumbago), síndrome agudo del hombro doloroso y lesiones de tejidos blandos como esguinces y torceduras.

***Farmacocinética y Farmacodinamia.**

-Absorción: De una dosis oral se absorbe aproximadamente el 80% en el tracto digestivo.

Su grado de absorción es lento y las concentraciones plasmáticas se reducen cuando el fármaco se toma junto con los alimentos.

Los requerimientos de la concentración plasmática para causar efecto antiinflamatorio se desconocen.

-Distribución: Se une a proteínas plasmáticas de un 90 a 99% de la dosis ingerida. El ibuprofeno y sus metabolitos cruzan la barrera placentaria en ratas y conejos. En estudios preliminares preclínicos el ibuprofeno no se detectó en la leche materna.

-Eliminación: La vida media plasmática del ibuprofeno corresponde a aproximadamente 2 a 4 horas. Las concentraciones en sangre disminuyen rápidamente durante la administración de dosis simples como en dosis múltiples.

El ibuprofeno se metaboliza por medio de la oxidación formando 2 metabolitos inactivos. Se excreta por la orina aproximadamente del 50 al 60% de una dosis ingerida en forma de metabolitos, en un plazo de 24 horas, mientras que el 10% de la droga se excreta sin cambios.

***Contraindicaciones y precauciones.**

Se recomienda precaución en pacientes con enfermedad gastrointestinal, colitis ulcerosa, y alcoholismo. Debido a la posible aparición de trastornos digestivos, especialmente sangrado gastrointestinal, debe realizarse una cuidadosa monitorización de estos pacientes cuando se les administre Ibuprofeno.

El Ibuprofeno debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia de insuficiencia cardiaca, hipertensión, edema preexistente por cualquier otra razón y pacientes con enfermedad hepática o renal y especialmente durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que debe tenerse en cuenta que la inhibición de prostaglandinas puede producir retención de líquidos y deterioro de la función renal.

En caso de ser administrado en estos pacientes, la dosis de Ibuprofeno debe mantenerse lo más baja posible, y vigilar regularmente la función renal.

En pacientes ancianos debe administrarse Ibuprofeno con precaución, debido a que generalmente tienen una gran tendencia a experimentar los efectos adversos de los AINE.

Los AINE pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Debe emplearse también con precaución en pacientes que sufren o han sufrido asma bronquial, ya que los AINE pueden inducir bronco espasmo en este tipo de pacientes.

***Recomendaciones de almacenamiento:** Consérvese en lugar fresco y seco.

4.6 ACETAMINOFEN [1, 6, 8, 9, 10, 18, 21 24]

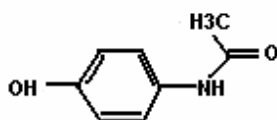


Figura 13. Acetaminofen [21]

-Nomenclatura IUPAC: N-(4-hidrofenil)atanamida.

-Formula: Química $C_8H_9NO_2$.

-Peso Molecular: 151.17 g/mol.

-Descripción: polvo cristalino, blanco, inodoro

-Biodisponibilidad: Aprox. 100%.

-Metabolismo: 90 a 95% hepático.

-Semivida: 1-4 horas.

-Excreción: Renal.

*** Propiedades físicas y químicas.**

-Punto de fusión: 169 °C.

-Densidad: 1.293 g/cm³.

-Solubilidad en agua: 1.4 g/100 ml (20 °C), también soluble en Etanol, Metanol y dimetilformamida.

*Obtención y síntesis del Acetaminofen

En 1873 Harmon Morse de Northrop sintetizó el paracetamol mediante la reducción del p-nitrofenol en ácido acético glacial. El paracetamol no se usó con fines médicos durante dos décadas.

El paracetamol fue puesto a la venta en los Estados Unidos en 1955 bajo el nombre comercial Tylenol

La patente sobre el paracetamol ha expirado en los Estados Unidos, y varios genéricos están ampliamente disponibles bajo el Acta de Competitividad de Precios y la Ley de Restauración de Patentes de 1984, aunque ciertos preparados de Tylenol estaban protegidos hasta el 2007.

Síntesis

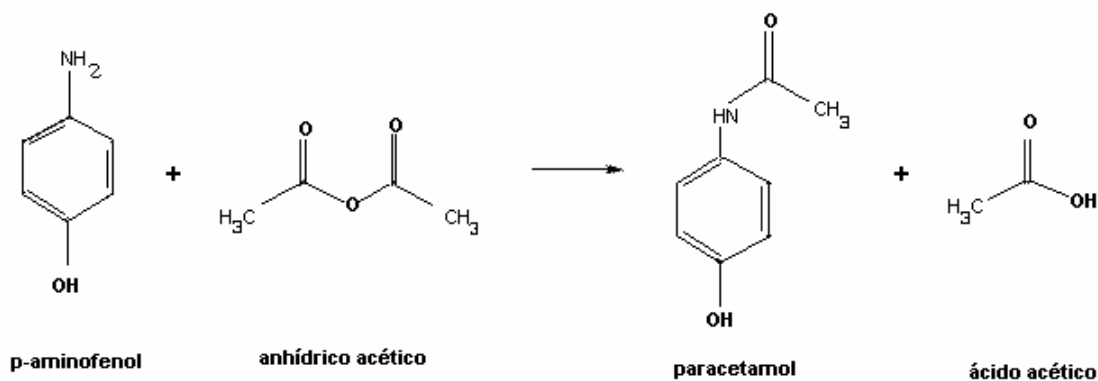


Figura 14. Síntesis del Acetaminofen [24]

-Fundamentos de la preparación.

El paracetamol se prepara por reacción del anhídrido acético con p-aminofenol. La reacción tiene lugar con selectividad funcional, ya que el grupo amino del p-aminofenol reacciona más rápido que el grupo hidroxilo, por lo que sólo se obtiene la amida. No es preciso el empleo de catalizador (piridina), puesto que el reactivo es una amina. Se obtiene el p-acetilaminofenol, también llamado paracetamol.

-Procedimiento experimental.

7.0 g de p-aminofenol se suspenden en 10 ml de agua y, agitando fuertemente, se añaden poco a poco 6.0 g de anhídrido acético. La solución se calienta en baño de agua durante 15 minutos, se deja enfriar con hielo y se filtran los cristales por succión, lavándolos con agua helada. Se recristalizan en 25 ml de agua, se recogen los cristales, se secan y se determina el punto de fusión (168-169°C).

***Formas cristalinas del Acetaminofen**

Martino y colaboradores en 1996 estudiaron la estructura física del Acetaminofen, para encontrar una estructura estable para la elaboración de tabletas.

Las estructuras cristalinas del acetaminofen existe en dos poliformas la forma mas común termodinámicamente estable es la forma I (monoclínica). Por su tendencia rígida conduce a una inestabilidad en las tabletas con alta "caming".

Forma II (ortorombica) muestra un mejor comportamiento de compresión en su estructura física. Pero tiene como desventaja en regresar a la forma I.

***Indicaciones terapéuticas**

El paracetamol o acetaminofén es un medicamento con propiedades analgésicas, sin propiedades antiinflamatorias clínicamente significativas. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediadores celulares responsables de la aparición del dolor. Además, tiene efectos antipiréticos. Se presenta habitualmente en forma de cápsulas, comprimidos o gotas de administración oral. En la actualidad es uno de los analgésicos más utilizados al ser bastante seguro y no interactuar con la gran mayoría de los medicamentos.

Es un ingrediente frecuente de una serie de productos contra el resfriado común y la gripe.

A dosis estándar es seguro, pero su bajo precio y amplia disponibilidad han dado como resultado frecuentes casos de sobre dosificación. En las dosis indicadas el paracetamol no afecta a la mucosa gástrica ni a la coagulación sanguínea o los riñones.

A diferencia de los analgésicos opioides, no provoca euforia o altera el estado de humor del paciente. Al igual que los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), no se asocian con problemas de adicción, tolerancia y síndrome de abstinencia.

-Mecanismo de acción.

Durante mucho tiempo se ha creído que el mecanismo de acción del paracetamol es similar al del ácido acetilsalicílico (AAS). Es decir, que actúa reduciendo la síntesis de prostaglandinas, compuestos relacionados con los procesos febriles y el dolor, inhibiendo la ciclooxigenasa (COX). Sin embargo, hay diferencias importantes entre los efectos del ácido acetilsalicílico y el paracetamol. Las prostaglandinas participan en los procesos inflamatorios, pero el paracetamol no presenta actividad antiinflamatoria apreciable. Además, la COX también participa en la síntesis de tromboxanos que favorecen la coagulación de la sangre; el AAS tiene efectos anticoagulantes, pero el paracetamol no. Finalmente, el AAS y otros AINEs son perjudiciales para la mucosa gástrica, donde las prostaglandinas desempeñan un papel protector, pero en este caso el paracetamol es seguro.

De esta forma, mientras el AAS actúa como un inhibidor irreversible de la COX y bloquea el centro activo de la enzima directamente, el paracetamol la bloquea indirectamente y este bloqueo es inútil en presencia de peróxidos. Esto podría explicar por qué el paracetamol es eficaz en el sistema nervioso central y en células endoteliales, pero no en plaquetas y células del sistema inmunológico, las cuales tienen niveles altos de peróxidos.

Metabolismo

-Mecanismo de la toxicidad.

Como se mencionó anteriormente, el paracetamol es metabolizado a compuestos inactivos por combinación con sulfato y glucoronida, siendo una pequeña parte metabolizada por el sistema del citocromo P-450. Éste oxida al paracetamol para producir un intermediario muy reactivo, la imina N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). En condiciones normales, la NAPQI se neutraliza por acción del glutatión.

En episodios de toxicidad por paracetamol, las vías metabólicas del sulfato y la glucuronida se saturan y mayor cantidad de paracetamol se desvía al sistema del citocromo P-450 donde se produce NAPQI. Consecuentemente, los suministros hepatocelulares de glutatión se agotan y en NAPQI puede reaccionar libremente con las membranas celulares, causando amplios daños y muerte de muchos hepatocitos, dando como resultado necrosis hepática aguda.

-Factores de riesgo

La dosis tóxica de paracetamol es muy variable. En adultos, dosis únicas por encima de 10 gramos o 140 mg/kg tienen una probabilidad razonable de causar hepatotoxicidad. En adultos, dosis de más de 25 gramos son potencialmente letales. También puede darse hepatotoxicidad cuando dosis pequeñas pero múltiples superan dichas cantidades en 24 horas, o mediante ingesta crónica de pequeñas dosis. Este hecho podría atribuirse en parte al sistema del citocromo P-450, inmaduro aún en los niños. El consumo excesivo de alcohol puede afectar la función renal e incrementar la toxicidad del paracetamol. Por esta razón, tras grandes ingestas de alcohol se recomiendan otros analgésicos como el Ibuprofeno o el ácido acetilsalicílico.

El ayuno es un factor de riesgo, posiblemente debido a la reducción de las reservas de glutatión del hígado. Está bien documentado que el uso en combinación con de inductores del CYP2E1 como la isoniazida potencia la hepatotoxicidad, aunque dicha relación no está del todo clara. El alcoholismo, que también da como resultado la producción de CYP2E1, también aumenta el riesgo de hepatotoxicidad del paracetamol. El uso en combinación con otros medicamentos que inducen la síntesis de enzimas CYP, como los antiepilépticos (carbamazepinas, fenitoína, barbitúricos, etc.) también han sido presentados como factores de riesgo.

-Evolución

Las personas que han ingerido una sobredosis de paracetamol, por lo general no presentan síntomas durante las primeras 24 horas. Aunque inicialmente son síntomas comunes anorexia, náuseas, y vómito. Tras aliviarse estos síntomas, los pacientes experimentan una mejoría, pudiendo llegar a pensar que lo peor ha pasado. Sin embargo, tras ingerir una dosis tóxica, tras estos síntomas se produciría un fallo hepático.

El daño se da generalmente en los hepatocitos a medida que van metabolizando el paracetamol.

-Sobredosificación.

El tratamiento para sobredosis de paracetamol, sin complicaciones, es similar al usado en otros medicamentos. Hay suficiente margen para que el médico juzgue en este caso si es necesario un lavado gastrointestinal completo o basta con administrar carbón activado. La absorción total del paracetamol por parte del tracto gastrointestinal se completa en aproximadamente dos horas.

5.0 DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1 METODO EXPERIMENTAL.

La metodología empleada para evaluar el mecanismo de compresión del Ibuprofeno-90, Ibuprofeno-63, Acetaminofen fino, y Acetaminofen grueso para compresión directa es la siguiente:

1.- Condiciones de trabajo.

Para la compresión se utilizó una prensa hidráulica PERKIN ELMER. En donde se comprimieron tabletas una por una esto es con la finalidad de establecer las condiciones adecuadas de trabajo:

Material.

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

a) A una sola presión con diferentes masas. Se elaboraron 10 comprimidos por cada una de los materiales para seleccionar una masa (600, 650, 700 mg), a las cuales se determino el diámetro, espesor y peso.

b) Diferentes fuerzas de compresión con una sola masa. Se elaboraron 10 comprimidos de cada uno de los materiales para seleccionar intervalos de trabajo de presión. Alas cuales se les determinó el diámetro, y espesor.

2.- Fabricación de tabletas.

El estudio de compresión para los activos de Ibuprofeno-90, Ibuprofeno-63, Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso por cada presión que se utilizó (20, 30, 40 50 60 80 Kg /cm²) se comprimieron lotes de 30 tabletas con una masa de 600 ó 650 mg dependiendo del material y sus condiciones previamente establecidas.

Los pasos sugeridos son los siguientes:

- a) Se peso la cantidad requerida de cada material que va hacer comprimido.
- b) Se ensambló la matriz y el punzón inferior.
- c) Se llenó la matriz con cada una de las muestras de los materiales previamente pesados.
- d) Se colocó el punzón superior dentro de la cavidad de la matriz.
- e) Se colocó la matriz en la prensa entre el elevador inferior y el tornillo superior.
- f) Con la palanca de la prensa se bombeó para aumentar la presión hasta llegar al valor deseado el cual se observó en el manómetro.
- g) Con ayuda de un cronómetro, se midieron tres segundos y transcurrido el tiempo se abrió la llave de purga, liberando la presión.
- h) Se sacó la matriz de la prensa
- i) Y finalmente se expulsó la tableta (manualmente o con ayuda de una prensa).
- j) Para llevar acabo la compresión sólo del fármaco se empleó una mezcla de talco y estearato de magnesio para lubricar las piezas metálicas (matriz y punzones). Con la finalidad de reducir las cargas estáticas y facilitar la expulsión de las tabletas.

3.- Fabricación de un lote de cinco tabletas

Al finalizar un lote de 30 tabletas se comprimieron cinco tabletas más con la misma masa del lote fabricado, pero ahora con la presión máxima de la prensa hidráulica, esto fue con la finalidad de obtener la densidad verdadera de cada uno de los fármacos.

4.- Análisis físico de los comprimidos

Material.

- Balanza analítica.
- Cronómetro
- Vernier
- Brocha

- Vasos de precipitados 100ml y 1000ml
- Durómetro Schleuniger
- Desintegrador.
- Friabilizador.

Desarrollo Experimental.

A cada tableta fabricada, se evaluó los siguientes parámetros.

a) Dimensiones.

Las dimensiones de los comprimidos no sólo son importantes para la reproducción de los comprimidos idénticos en apariencia sino también para asegurarse que cada lote puede envasarse con determinados componentes.

Con un Vernier se midió el diámetro y el espesor a todos los comprimidos fabricados.

b) Masa (mg)

En una balanza analítica se colocó uno por uno de los comprimidos finales fabricados de todos los lotes se registró el peso.

c) Dureza (kp)

Se utiliza para verificar la estabilidad mecánica de los comprimidos mediante la evaluación de la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas.

Se determinó la resistencia a la ruptura de 10 comprimidos de cada uno de los lotes empleando para ello el durometro Dr. Schleuniger.

d) Peso promedio (mg)

Se determinó con los pesos obtenidos de los 27 comprimidos fabricados de cada una de los lotes.

e) Tiempo de desintegración bajo las condiciones de temperatura de 37 ± 0.5 °C

Es el tiempo requerido para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo.

Procedimiento.

- 1) En cada uno de los 6 tubos de las canastillas del aparato de desintegración se deposita una tableta.
- 2) Se accionó el equipo al mismo tiempo que el cronómetro. Se utilizó como liquido de inmersión agua a 37 ± 0.5 °C la cual se colocó en un vaso de precipitado de 1 litro. Se monitoreo constantemente la temperatura, para mantenerla en el rango establecido.
- 3) Se determinó el tiempo en el cual las tabletas se desintegraron en gránulos o partículas de polvo.

h) Friabilidad.

Se evaluó la resistencia del comprimido a la abrasión (friabilidad), utilizando un instrumento denominado friabilizador; diseñado para evaluar la capacidad del comprimido de resistir al desgaste por rozamiento durante el envasado, la manipulación y el transporte.

Procedimiento.

- 1) Se pesaron un total de 10 tabletas en una balanza analítica y registra el peso (P_1).
- 2) Se ajustó el friabilizador a 25 r.p.m.
- 3) Las tabletas se colocaron en el interior del cilindro del friabilizador.
- 4) El equipo se accionó durante 4 minutos a 25 r.p.m., Transcurrido el tiempo con unas pinzas se toman cada una de las tabletas se limpian con la brocha para remover el polvo.
- 5) Nuevamente, las tabletas se pesan en un vaso precipitado y se registra el peso (P_2), a partir de los pesos obtenidos se determinó la friabilidad empleando la siguiente relación:

$$\% \text{ Friabilidad} = (P_1 - P_2 / P_1) * 100$$

5.- Conversión de unidades

- 1) Corrección de la presión considerando el área del punzón; es decir, se tiene una área de 1.32 cm^2 de área del punzón inferior, y un área de 54.62 cm^2 que corresponde al émbolo inferior. El cociente de dichas áreas da como resultado un factor adimensional por el cual se multiplica cada valor de presión; de esta forma se obtiene el valor corregido de la presión aplicada al momento de comprimir cada tableta (anexo 9.0).

2) A los datos obtenidos de las presiones trabajadas se les realizó una conversión de unidades de la presión de kg/cm^3 a MPa para su fácil manejo. (Anexo 9.0).

6.- Análisis de varianza (ANDEVA)

A los datos obtenidos del espesor con respecto a las diferentes presiones aplicadas se les realizó un análisis de varianza (ANDEVA) con ayuda de un programa estadístico llamado STATGRAPHICS plus versión 5.1 (Anexo 9.0).

7.- Análisis de resultados con los modelos matemáticos.

Se realizó el análisis de resultados con los modelos de Walker, Shapiro, Heckel y Kawakita, usando sus respectivas ecuaciones.

Modelos	Ecuaciones	
Modelo de Walker	$V = a_1 - K_1 \ln P_1$	$v = \Pi r^2 h$
Modelo de Shapiro	$\ln 1/E = \ln 1/E_0 + KP$	$E = 1 - \delta_{apa} / \delta_v$
Modelo de Heckel	$\ln(1/I - D_{rel}) = A + KP$	$D_{rel} = \delta_{apa} / \delta_v$
Modelo de Kawakita	$P/C = P/a + 1/ab$	$C = V_0 - Vn / V_0$
	$N/C = N/a + 1/ab$	

8.- Características de los polvos.

a) Distribución del tamaño de partícula por el método de mallas.

Material:

- Juego de tamices de acero inoxidable del No 20, 35, 60, 80, 100 y 200
- RO-TAP
- Balanza analítica
- Cronómetro

Desarrollo experimental.

Se utilizó un equipo RO-TAP con mallas del número 20, 35, 60, 80, 100 y 200, base y tapa, colocadas en forma descendente de abertura.

Procedimiento.

- 1) Se pesó cada una de las mallas y la base por separado.
- 2) Se acomodaron las mallas de la menor a la mayor en forma descendente.
- 3) Se agregó exactamente 75 g de la muestra en la malla 20, se tapa y se coloca el juego de tamices en el equipo RO-TAP.
- 4) El equipo se accionó durante 5 minutos.
- 5) Nuevamente se pesan las mallas individualmente y se determina la cantidad de muestra depositada en cada malla, se reportó la cantidad de muestra como por ciento (%) de peso retenida en cada una.

b) Densidad aparente (δ_{apa}) y Densidad compactada (δ_{comp}).

Material:

- 2 probetas de vidrio calibradas de 100 mL
- Determinador de densidad compactada
- Balanza analítica
- Cronómetro

Desarrollo experimental.

Densidad aparente. En una probeta de vidrio se le agregó el fármaco con el fin de ocupar un volumen entre 90 y 100 mL en la probeta. Se midió el volumen que ocupa el material. Se pesó la cantidad de material que se agregó en la probeta, y con el dato de masa y volumen se calcula la densidad aparente que ocupa el material, mediante la fórmula:

$$\delta_{apa} = \text{masa} / \text{Vol. inicial}$$

Desarrollo experimental.

Densidad compactada. Se utilizó la misma muestra de la probeta anterior, sólo que ahora la probeta se sometió a vibración por golpeteo, empleando el determinador de densidad compactada. Se da determinado número de golpes al material a fin de tener un volumen final constante. Con los datos de volumen final y masa del material, se calcula la densidad compactada mediante la fórmula:

$$\bar{\delta}_{comp} = masa / vol.cte.$$

c) Índice de compresibilidad.

Se determinó con la siguiente ecuación:

$$\% C = (\bar{\delta}_{comp} - \bar{\delta}_{apa}) / \bar{\delta}_{com}$$

d) Índice de Hausner

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

Se determinó con la siguiente ecuación:

$$H = \bar{\delta}_{comp} / \bar{\delta}_{apa}$$

Un valor inferior a 1.25 indica un flujo aceptable, mientras que un valor por encima de 1.25 indica un flujo inadecuado. Normalmente entre 1.25-1.5 se puede mejorar el flujo añadiendo un deslizante.

e) Velocidad de flujo.

Velocidad de flujo dinámica

Material:

- Flujómetro Flodex
- Balanza analítica
- 4 vasos de precipitados de 100 mL
- Cronómetro

Desarrollo experimental.

Se coloca la suficiente cantidad de material para llenar la tolva del flujometro. Se acciona el equipo, a fin de que el material fluya por efecto de las vibraciones a las cuales es sometido. Se midió el tiempo en que tarda en fluir el material, y se pesa la cantidad de material que fluyó. Con estos datos, se calcula la velocidad de flujo mediante la relación:

$$Vf = m/t$$

Vf = Velocidad de flujo

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

t = tiempo (s)

5.2 MATERIALES

5.2.1 Ibuprofeno D.C I-90

Lote 3825804 J 020

Fabricante: HELM DE MEXICO

5.2.2 Ibuprofeno D.C 63%

Lote 08003/001/631/

Fabricante: HELM DE MEXICO

5.2.3 Acetaminofen fino

Lote 0703/001/90F

Fabricante: HELM DE MEXICO

5.2.4 Acetaminofen grueso

Lote 0406/036/90c/

Fabricante: HELM DE MEXICO

5.2.5 Talco

Clave 405

No análisis 250294

5.2.6 Estearato de Magnesio

Clave 279

No análisis 190697

5.3 EQUIPOS

5.3.1 Prensa Hidráulica Perkin Elmer

Inventario 2197028

5.3.2 Balanza Metter Toledo

Modelo PB 303-5

Inventario 212740

5.3.3 Vernier

Modelo general

Inventario 2161630

5.3.4 Durometro Schleuniger

Modelo 6D

S/N 3169

Tablet tester

Inventario 1693087

5.3.4 Desintegrador EQUIPAR

Modelo E,S,M. –SA

Inventario 821699

5.3.5 Juego de tamices RO-TAP

Marca Tyler

Inventario 138143

5.3.6 Flujómetro

Serie 43657

Modelo 6DDT

Marca Erweka

5.3.7 Determinador de densidad compactada

Modelo Erweka SUM 22

Inventario 19151195

6.0 RESULTADOS Y ANALISIS

Resultados y análisis de los polvos de los activos (Ibuprofeno-90, Ibuprofeno-63 Acetaminofen fino, y Acetaminofen grueso).

6.1 Distribución de tamaño de partícula.

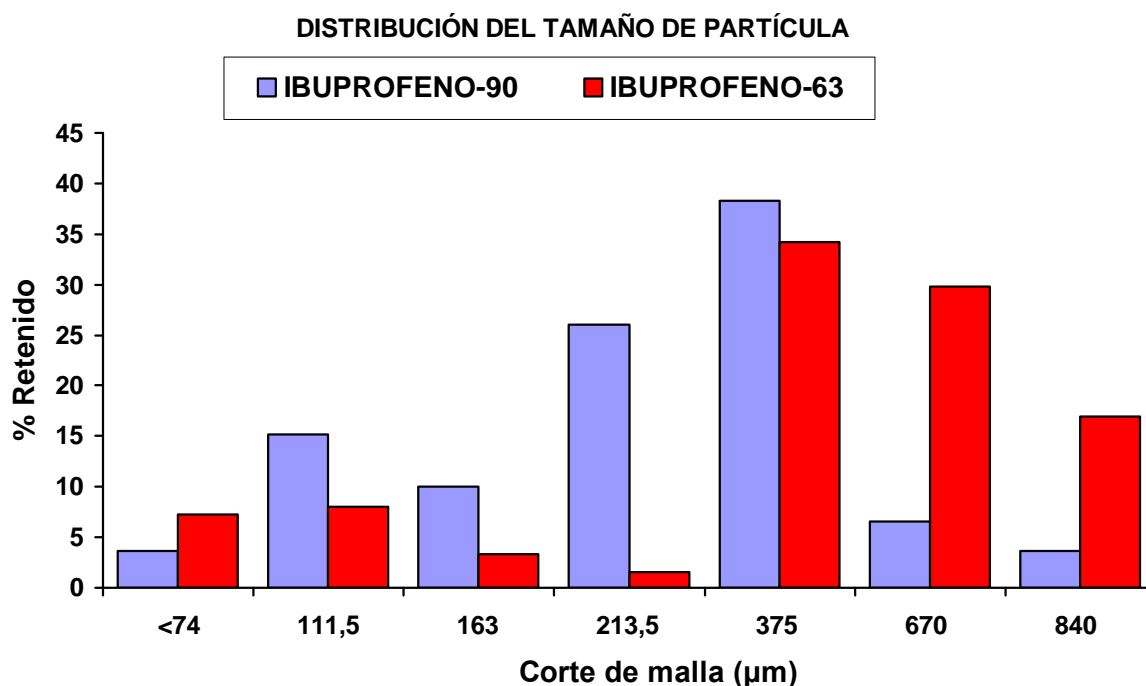
De acuerdo con la USP 29, un requisito que debe cumplir al realizar la evaluación de la distribución del tamaño de partícula por el método de mallas es que al menos el 80% del material que se analiza debe superar un tamaño de 75 μm , en este caso se cumple con este requisito para los cuatro fármacos por lo que es adecuado analizar los datos de acuerdo con el método empleado para la determinación del tamaño de partícula.

Para determinar la distribución del tamaño de partícula de los cuatro materiales hay que realizar un ajuste el cual consiste en determinar el corte de malla el cual esta dado por la apertura de la misma. El polvo retenido presenta un tamaño de partícula menor que el correspondiente a la malla anterior y mayor del que son retenidos. Es por esto que se tiene que determinar los tamaños de malla verdaderos y el porcentaje retenido en cada uno y así encontrar cual es el tamaño de partícula predominante del material.

Para estimar el porcentaje retenido de las dos presentaciones de Ibuprofeno (Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63), se consideró el corte de malla de los tamices empleados (anexo 9.1.1.1 y 9.2.1.1), los resultados de estas determinaciones se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Descripción de los porcentajes retenidos en los diferentes tamices del Ibuprofeno-90 y 63

Numero de tamiz	Apertura de malla (μm)	Corte de malla (μm)	IBUPROFENO-90		IBUPROFENO-63	
			Masa retenida (g)	%Retenido	Masa retenida (g)	%Retenido
20	840	>840	0.2	0.22	11.9	16.97
35	500	670	5.9	6.54	20.9	29.81
60	250	375	34.5	38.29	24	34.23
80	177	213.5	23.5	26.08	1.1	1.56
100	149	163	9.0	9.98	2.3	3.28
200	74	111.5	13.7	15.20	5.6	7.98
Base	<74	<74	3.3	3.66	5.1	7.27



Grafica 1. Distribución del tamaño de partícula del Ibuprofeno-90 Y 63

En la grafica 1 se observa que para la presentación de Ibuprofenos la distribución de los polvos se presenta en todos los cortes de mallas. El Ibuprofeno-90 presenta una mayor cantidad de distribución (64.37% retenido) en los cortes de mallas 213,5 y 375µm, y el Ibuprofeno-63 la mayor distribución (81 % retenido) se localiza en los cortes de mallas 840, 670 y 375 µm.

El tamaño promedio de partícula de las presentaciones de Ibuprofenos se determino calculando el diámetro promedio Geométrico. El cual se determinó con la apertura de malla y el diámetro promedio (anexo 9.1.1.1 y 9.2.1.1). Los resultados de la determinación de partícula se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Tamaño promedio de partícula calculado por el método aritmético para Ibuprofeno 90 y 63

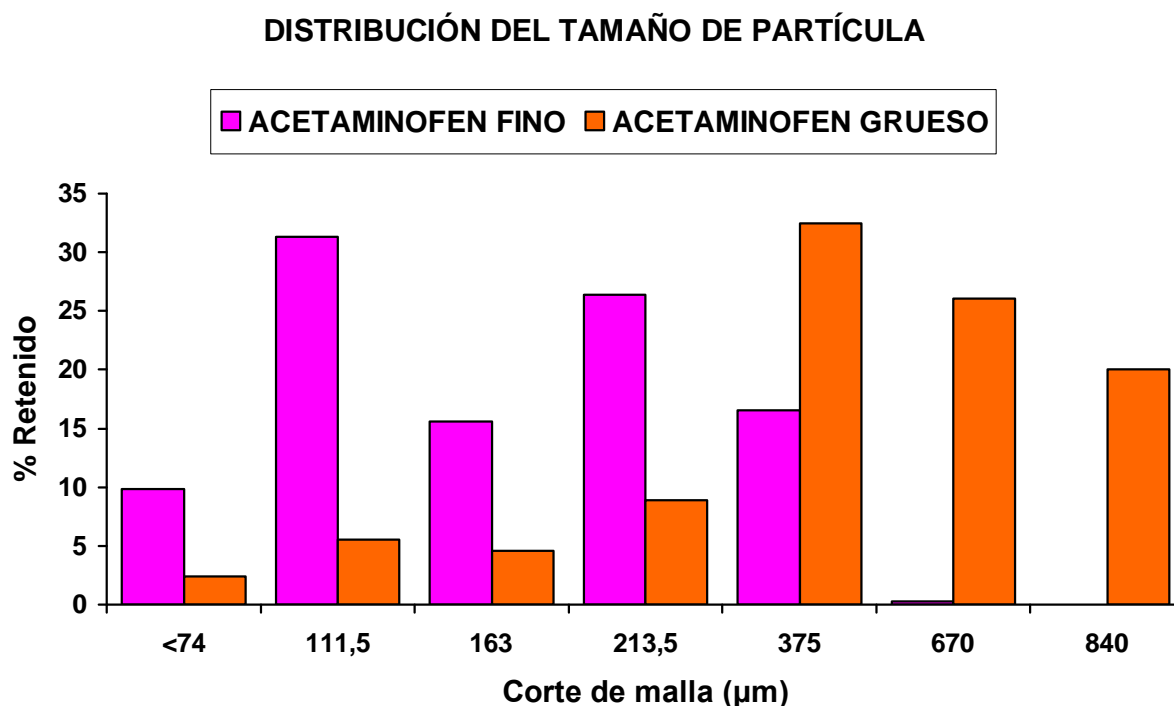
Apertura de malla (µm)	IBUPROFENO-90		IBUPROFENO-63	
	% Retenido	Tamaño promedio de partícula (µm)	% Retenido	Tamaño promedio de partícula (µm)
840	0.22	280	16.97	495
500	6.54		29.81	
250	38.29		34.23	
177	26.08		1.56	
149	9.98		3.28	
74	15.20		7.98	
<74	3.66		7.27	

De acuerdo con la clasificación de los polvos por su tamaño de partícula con respecto a la descripción de la FEUM el Ibuprofeno-90 se clasifica como un polvo moderadamente fino y el Ibuprofeno-63 se clasifica como un polvo grueso.

Para determinar el porcentaje retenido y el tamaño promedio de partícula del Acetaminofen fino y grueso se empleo el método Geométrico (Los anexo 9.3.1.1 y 9.4.1.1) considerando el corte de malla de los tamices empleados. Los resultados de estas determinaciones se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Descripción de los porcentajes retenidos en los diferentes tamices del Acetaminofen fino y grueso

Numero de tamiz	Apertura de malla (µm)	Corte de malla (µm)	ACETAMINOFEN FINO		ACETAMINOFEN GRUESO	
			Masa retenida (g)	%Retenido	Masa retenida (g)	%Retenido
20	840	840	0	0	14.04	20.04
35	500	670	0.2	0.26	18.7	26.035
60	250	375	12.4	16.53	23.34	32.45
80	177	213.5	19.8	26.39	6.4	8.91
100	149	163	11.7	15.59	3.3	4.59
200	74	111.5	23.5	31.32	4.0	5.57
Base	<74	<74	7.41	9.87	1.7	2.36



Grafica 2. Distribución del tamaño de partícula del Acetaminofen fino y grueso.

En el caso de los Acetaminofen los resultados de la tabla 7 y grafica 2, indican que la distribución de partículas se encuentran en todos los cortes de mallas. El Acetaminofen fino la mayor distribución (57.71% retenido), se localiza en los cortes de mallas 11.5 y 213.5 µm y para el Acetaminofen grueso la distribución se localiza en las primeros cortes de mallas (840 µm a 375µm), aproximadamente 78.52 % del por ciento retenido y un 21.42% retenido queda distribuido en los cortes de mallas menores.

Es importante considerar los resultados de la distribución del tamaño de partícula de estos materiales a fin de poder comprender la forma en que las partículas se pueden recomodar durante la compresión.

Tabla 8. Tamaño promedio de partícula calculado por el método aritmético para Acetaminofen fino y grueso.

Apertura de malla (μm)	ACETAMINOFEN FINO		ACETAMINOFEN GRUESO	
	% Retenido	Tamaño promedio de partícula (μm)	% Retenido	Tamaño promedio de partícula (μm)
840	0	180	20.04	500
500	0.26		26.0357	
250	16.53		32.45	
177	26.39		8.91	
149	15.59		4.59	
74	31.32		5.57	
<74	9.87		2.36	

De acuerdo con la clasificación de los polvos antes mencionada el Acetaminofen fino se puede considerar para su tamaño de partícula como moderadamente fino y el Acetaminofen grueso como partícula grueso.

Se puede pensar que un material que tenga partículas con un tamaño grueso (Ibuprofeno-63 y Acetaminofen grueso) tienen mayor espacios interparticulares los cuales aumentaran el volumen que ocupa dicho material, sin embargo también se obtienen partículas finas del mismo material que se acomodan en dichos espacios interparticulares, aumentando así la densidad de empaque.

6.1.2 Densidad aparente, compactada, verdadera porosidad del polvo, total e índice de compresibilidad.

Tabla 9. Densidad aparente, compactada, verdadera, porosidad del polvo, porosidad interparticular e intraparticular, porosidad total e Índice de compresibilidad del Ibuprofeno-90, 63, Acetaminofen fino y grueso.

	IBUPROFENO-90	IBUPROFENO-63	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
Densidad aparente (g/cm³)	0.3906	0.5106	0.4061	0.3433
Densidad compactada (g/cm³)	0.4373	0.5550	0.4720	0.3870
Densidad verdadera (g/cm³)	1.1105	1.1747	1.1936	1.2189
Porosidad del polvo (%)	10.68	7.97	13.96	11.29
Porosidad interparticular (%)	0.28	3.76	5.52	3.58
Porosidad intraparticular (%)	60.62	52.77	60.45	68.25
Porosidad total (%)	60.83	56.53	65.97	71.83
% de compresibilidad	10.60	7.99	13.9	10.6
Tipo de flujo	Excelente	Excelente	Bueno	Excelente

Los resultados obtenidos durante la evaluación de la densidad aparente, y compactada permitieron conocer los espacio entre las partículas incluyendo el volumen ocupado por una masa conocida, la porosidad entre las mismas partículas y el índice de compresibilidad para determinar si habrá o no problemas de fluidez.

La densidad aparente determina la densidad de un material incluyendo los espacios interparticulares e intraparticulares. Como se indica en la tabla 9, el que tiene una mayor densidad aparente en el caso de las presentaciones de Ibuprofeno es el Ibuprofeno-63, y en el caso del Acetaminofen es el Acetaminofen fino. Esto es debido a una amplia distribución del tamaño y forma que tienen las partículas, es decir por las características antes mencionadas hacen que las partículas tengan un mayor reacomodo entre los espacios (inter e intraparticular) ocupando así un menor volumen.

La densidad compactada no considera los espacios interparticulares, pero si los intraparticulares. Los materiales que presentan mayor densidad compactada de acuerdo con la tabla 9 son el Ibuprofeno-63 y el Acetaminofen fino, por los espacios entre partículas, lo que indica que estos materiales tienen mejor fluidez y el grado de compactación es mejor que los otros dos fármacos.

La porosidad total indica el volumen total que ocupa el aire y que puede ser desplazado una vez que se lleva a cabo el proceso de compresión.

Los resultados indican que la porosidad total del Ibuprofeno-90 es de 60.83 % y del Acetaminofen grueso es de 71.83 % del volumen que ocupan dichos materiales corresponde únicamente a la fase gaseosa (Inter e intraparticular). Esto ocurre cuando se lleva a cabo el proceso de compresión, las partículas que conforman el polvo se reacomodan de tal forma que ocupan la menor cantidad de espacio.

Las fórmulas empleadas para calcular los diferentes tipos de porosidad de los activos evaluados se muestran en el anexo 9.0, en la sección de porosidad.

El índice de compresibilidad indica la facilidad con la que las partículas de un polvo se reacomodan cuando se les hace fluir, de esta forma, si un material se reacomoda fácilmente, podrá fluir libremente. En los resultados registrados en la tabla 9 y comparándolos con la tabla localizada en el anexos 9 (criterios de interpretación de índice de compresibilidad) resulta que los dos Ibuprofenos tienen un flujo excelente, y para el Acetaminofen fino presenta un flujo bueno y el Acetaminofen grueso presenta un flujo excelente. Esto es debido a las propiedades de las partículas.

6.1.4 Resultados del índice de Hausner

Con el índice de Hausner se puede predecir con rapidez las características de fluidez de los polvos, de esta forma se indica en la tabla 10 que el Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63 tienen una fluidez excelente seguidos del Acetaminofen fino que su fluidez es buena y por último el Acetaminofen grueso presenta una fluidez adecuada, de acuerdo a la tabla del criterio de interpretación del índice de Hausner que se localiza en los anexos (9.0)

Tabla 10. Índice de Hausner Ibuprofeno-90, Ibuprofeno-63, Acetaminofen fino, y Acetaminofen grueso.

Activos	Índice de Hausner	Fluidez
IBUPROFENO-90	1.1195	Excelente
IBUPROFENO- 63	1.0869	Excelente
ACETAMINOFEN FINO	1.1622	Bueno
ACETAMINOFEN GRUESO	1.1272	Adecuado

6.1.5 Velocidad de flujo.

Esta prueba permite evaluar la capacidad de flujo de los polvos el cual se ve influenciado por la fricción entre partículas y la tolva de alimentación del dosificador de polvos. De acuerdo con los resultados de la tabla 11 se observa en el caso de las dos presentaciones del Ibuprofeno. El Ibuprofeno-63 tiene una mayor velocidad de flujo, y en el caso de las presentaciones de Acetaminofen es el grueso. Estos dos activos antes mencionados presentan una menor área superficial y por lo tanto una menor fricción con las paredes de la tolva o embudo por donde se hace pasar.

Estos resultados concuerdan con el tipo de flujo previamente descritos mediante el criterio de interpretación del % de compresibilidad (%C), así como el índice de Hausner.

Tabla 11. Velocidad de flujo para Ibuprofeno-90, Ibuprofeno-63, Acetaminofen fino, y Acetaminofen grueso.

Activos	Velocidad de flujo (g/s)	Coficiente de variación
IBUPROFENO-90	8.1	21.60
IBUPROFENO- 63	6.17	18.19
ACETAMINOFEN FINO	12.36	10.28
ACETAMINOFEN GRUESO	6.24	6.75

6.1.6 Determinación del ángulo de reposo

De acuerdo con los criterios de interpretación de la tabla del ángulo de reposo y la fluidez localizada en los anexos (9.0). Los cuatro fármacos tienen un ángulo de reposo mayor a 40° lo cual indica que tienen un flujo pobre. Esto se debe a que la determinación del ángulo de reposo se llevo a cabo, bajo condiciones estáticas, mediante el uso del cilindro metálico, provocando así que el ángulo de reposo registrado sea mayor y por lo tanto indique que el flujo de los fármacos sea deficiente.

Tabla 12. Ángulo de reposo para las presentaciones de Ibuprofeno-90, 63, Acetaminofen fino, y grueso.

Activos	Ángulo de reposo	Flujo
IBUPROFENO-90	50.8	Pobre
IBUPROFENO- 63	60.4	Pobre
ACETAMINOFEN FINO	45.2	Pobre
ACETAMINOFEN GRUESO	78.6	Pobre

6.2 RESULTADO Y ANALISIS DE LAS TABLETAS OBTENIDAS POR COMPRESIÓN DIRECTA.

El análisis de los resultados de los materiales de Ibuprofeno-90, Ibuprofeno-63 Acetaminofen fino, y Acetaminofen grueso. Éste se realizó en pares.

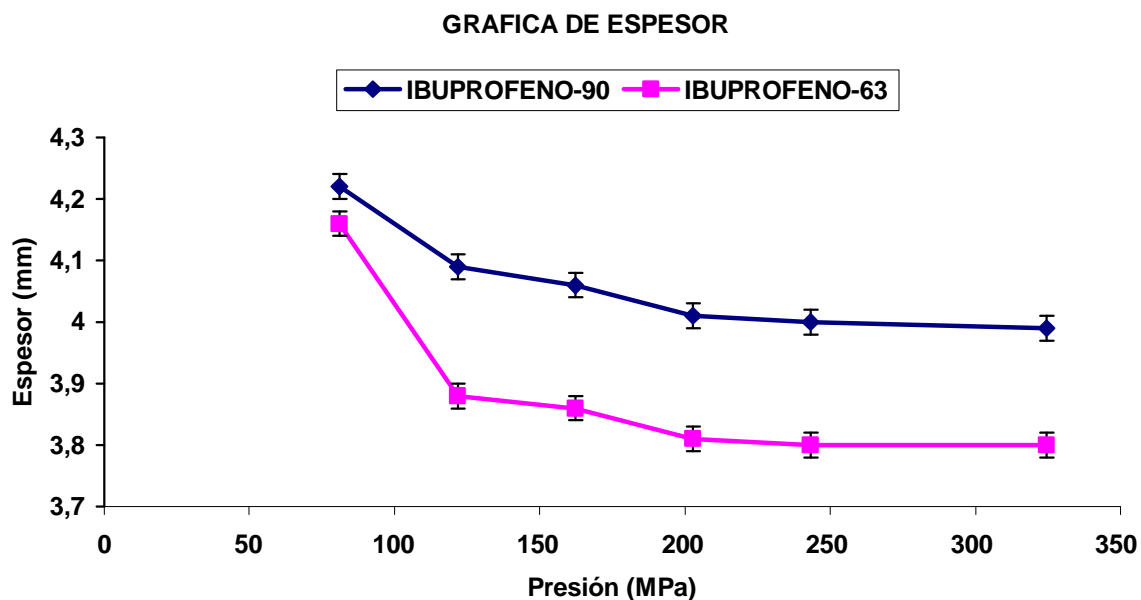
6.2.1 ESPESOR

La tabla 13 muestra los resultados obtenidos al medir el espesor de las tabletas de los dos primeros activos Ibuprofeno- 90 e Ibuprofeno- 63.

Tabla 13. Resultados de los espesores de los comprimidos fabricados a diferentes presiones del Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63.

Activos	Presión		Espesor (mm)									
	(Kg/cm ²)	(MPa)										
IBUPROFENO-90	827.71	81.115	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.24	4.22
			4.22	4.24	4.24	4.24	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
			4.22	4.24	4.24	4.22	4.24	4.24	4.24	4.22	4.24	
	1241.56	121.67	4.08	4.08	4.08	4.08	4.08	4.08	4.08	4.10	4.12	4.10
			4.08	4.10	4.08	4.10	4.10	4.10	4.10	4.10	4.08	4.12
			4.10	4.12	4.10	4.10	4.10	4.10	4.10	4.12	4.08	4.10
	1655.45	162.23	4.06	4.08	4.06	4.06	4.06	4.06	4.06	4.08	4.04	4.08
			4.06	4.06	4.06	4.06	4.06	4.06	4.08	4.08	4.06	4.06
			4.08	4.08	4.06	4.06	4.04	4.06	4.08	4.06	4.08	
	2039.28	202.79	4.00	4.02	4.02	4.02	4.00	4.02	4.00	4.00	4.00	4.02
			4.02	4.02	4.02	4.00	4.00	4.02	4.00	4.00	4.00	4.02
			4.02	4.02	4.02	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.02
	2483.13	243.34	4.00	4.00	4.02	4.00	4.02	4.00	4.02	4.00	4.00	4.00
			4.00	4.00	4.02	4.00	4.02	4.00	4.00	4.00	4.00	3.98
			4.00	4.02	4	4.02	4.02	4.02	4.00	4.00	3.98	3.98
	3310.84	324.46	4.00	4.00	4.00	3.98	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
			4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	3.98	3.98	3.98	3.98
			4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	3.98	3.98	3.98	3.98
IBUPROFENO-63	827.71	81.115	4.20	4.24	4.20	4.24	4.24	4.20	4.2	4.20	4.20	
			4.2	3.94	4.2	4.2	4.2	4.24	4.24	4.24	3.94	
			3.94	4.00	3.94	4.22	4.20	4.20	4.24	4.24	4.00	
	1241.56	121.67	3.84	3.94	3.92	3.84	3.86	3.84	3.86	3.88	3.94	
			3.92	3.84	3.92	3.92	3.88	3.84	3.92	3.88	3.84	
			3.88	3.86	3.84	3.94	3.94	3.84	3.86	3.94	3.84	
	1655.45	162.23	3.92	3.84	3.92	3.84	3.82	3.92	3.92	3.82	3.82	
			3.92	3.84	3.84	3.84	3.82	3.82	3.82	3.92	3.82	
			3.92	3.84	3.84	3.84	3.86	3.84	3.92	3.82	3.82	
	2069.28	202.79	3.86	3.84	3.86	3.82	3.84	3.78	3.78	3.82	3.78	
			3.78	3.82	3.86	3.82	3.78	3.78	3.78	3.82	3.82	
			3.78	3.82	3.82	3.82	3.84	3.84	3.78	3.78	3.84	
	2483.13	243.34	3.82	3.84	3.84	3.74	3.76	3.82	3.74	3.74	3.82	
			3.82	3.82	3.82	3.82	3.74	3.82	3.74	3.82	3.82	
			3.82	3.82	3.74	3.76	3.82	3.82	3.82	3.74	3.82	
	3310.84	324.46	3.82	3.82	3.82	3.82	3.74	3.82	3.74	3.82	3.82	
			3.82	3.72	3.74	3.82	3.82	3.82	3.82	3.82	3.74	
			3.82	3.82	3.84	3.82	3.82	3.74	3.82	3.82	3.82	

En la gráfica 3 y 4 se observa el comportamiento de la pendiente que presentan los activos al ser sometidos a diferentes fuerzas de presión, y en que presiones se presentan los cambios más significativos en la reducción del espesor.



Grafica 3. Variaciones del espesor en función de la presión del Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63

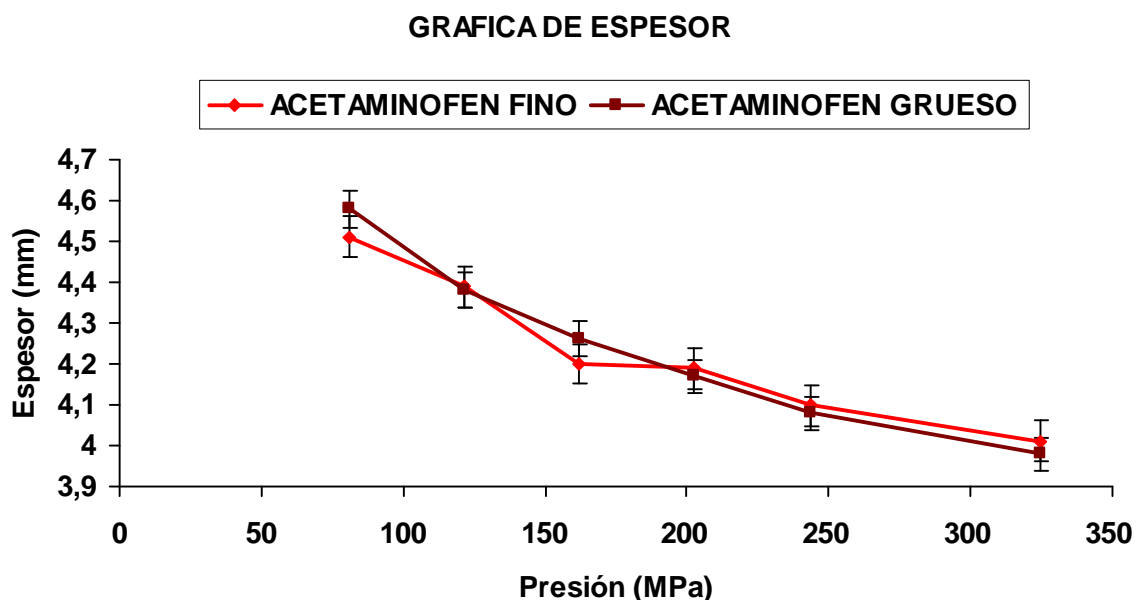
Como se observa en la grafica 3. Los dos presentaciones de Ibuprofeno presentan un mismo efecto, conforme se va aumentando la presión el espesor va disminuyendo hasta ser constante, esto se debe al desplazamiento de aire entre partículas. El Ibuprofeno-90 se observa que la mayor disminución de su espesor se presenta entre las presiones 81.115 al 121.67 MPa, después de esta presión la disminución el espesor es menor hasta llegar hacer constante aunque se siga aumentando la presión, esto es debido a que se ha llegado a un limite de deformación en donde las partículas ya no cambian. El gráfico del Ibuprofeno-63 presenta la misma tendencia. Entre las presiones 181.15 a 121.67 MPa se observa que hay una disminución considerable de su espesor esto se debe a que las moléculas están muy separadas entre si. En la presión 121.67 a 324.46 MPa el espesor disminuye muy poco ya que se esta alcanzando el limite en donde las moléculas han llegado a la deformación máxima (presión 243.34 MPa).

Para los siguientes dos activos los resultados obtenidos al evaluar el espesor de las tabletas estudiadas se indican en la tabla 14 y grafica 4.

CAPITULO VI RESULTADOS Y ANALISIS

Tabla 14. Resultados de los espesor de los comprimidos de Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso fabricadas a diferentes presiones.

Activos	Presión		Espesor (mm)								
	(Kg/cm ²)	(MPa)									
Acetaminofen fino	827.71	81.115	4.52	4.50	4.50	4.52	4.52	4.52	4.50	4.52	4.54
			4.54	4.50	4.52	4.52	4.50	4.50	4.50	4.52	4.54
			4.52	4.50	4.52	4.52	4.52	4.50	4.50	4.52	4.52
	1241.56	121.67	4.38	4.40	4.40	4.40	4.38	4.4	4.38	4.38	4.42
			4.40	4.40	4.40	4.38	4.42	4.42	4.42	4.38	4.40
			4.40	4.40	4.40	4.38	4.42	4.40	4.40	4.40	4.40
	1655.45	162.23	4.22	4.20	4.20	4.20	4.20	4.22	4.20	4.20	4.20
			4.20	4.20	4.22	4.20	4.20	4.22	4.22	4.22	4.22
			4.20	4.20	4.20	4.20	4.22	4.22	4.22	4.20	4.22
	2069.28	202.79	4.20	4.20	4.18	4.16	4.20	4.18	4.20	4.20	4.20
			4.18	4.20	4.20	4.20	4.16	4.16	4.22	4.22	4.18
			4.18	4.20	4.18	4.22	4.20	4.20	4.22	4.20	4.20
	2483.13	243.34	4.12	4.12	4.10	4.10	4.12	4.10	4.12	4.10	4.06
			4.12	4.12	4.10	4.12	4.12	4.10	4.06	4.10	4.08
			4.12	4.08	4.12	4.10	4.10	4.10	4.08	4.12	4.10
	3310.84	324.46	4.00	4.06	4.00	4.02	4.00	4.02	4.02	4.02	4.00
			4.06	4.02	4.00	4.04	4.02	4.00	4.02	4.00	4.02
			4.06	4.00	4.06	4.00	4.02	4.02	4.02	4.00	4.02
Acetaminofen grueso	827.71	81.115	4.56	4.56	4.58	4.60	4.62	4.58	4.58	4.58	4.56
			4.60	4.60	4.58	4.58	4.58	4.60	4.60	4.56	4.60
			4.58	4.60	4.56	4.62	4.58	4.58	4.60	4.56	4.58
	1241.56	121.67	4.38	4.36	4.38	4.40	4.36	4.36	4.38	4.38	4.38
			4.36	4.40	4.40	4.40	4.38	4.38	4.38	4.36	4.36
			4.36	4.40	4.38	4.36	4.36	4.38	4.38	4.38	4.38
	1655.45	162.23	4.26	4.28	4.26	4.26	4.28	4.26	4.24	4.24	4.26
			4.28	4.26	4.28	4.26	4.24	4.28	4.26	4.28	4.28
			4.28	4.28	4.24	4.26	4.24	4.26	4.26	4.24	4.28
	2069.28	202.79	4.18	4.14	4.14	4.14	4.18	4.16	4.16	4.18	4.16
			4.16	4.16	4.18	4.18	4.14	4.18	4.14	4.18	4.18
			4.16	4.18	4.18	4.14	4.16	4.18	4.18	4.16	4.18
	2483.13	243.34	4.10	4.08	4.10	4.10	4.06	4.06	4.08	4.08	4.06
			4.10	4.06	4.10	4.08	4.10	4.06	4.06	4.08	4.06
			4.10	4.08	4.08	4.10	4.08	4.08	4.06	4.08	4.08
	3310.84	324.46	4.00	4.00	4.00	3.98	3.98	4.00	4.00	4.00	3.98
			4.00	3.98	3.98	3.98	3.98	3.98	3.98	3.98	4.00
			4.00	4.00	3.98	3.98	4.00	4.00	4.00	3.98	3.98
4138.56	405.52	3.98	4.00	4.00	3.96	4.00	3.96	3.96	3.96	4.00	
		4.00	3.98	4.00	3.98	4.00	3.98	4.00	4.00	3.96	
		4.00	4.00	4.00	4.00	3.96	4.00	4.00	3.96	4.00	



Grafica 4. Variación del espesor en función de la presión del Acetaminofen fino y grueso

En la grafica 4, se observa para estos dos materiales un efecto igual, en donde al ir ejerciendo mayor fuerza de presión el espesor disminuye; Esta tendencia cambia poco antes de alcanzar 324 MPa, en donde se observa el cambio de pendiente que comienza a ser constante para los dos materiales. Esto es debido que al igual que los dos primeros materiales ya no hay más aire que se pueda desplazar y que las partículas ya se han reacomodado y deformado.

Tanto el Acetaminofen fino como el grueso son el mismo fármaco pero presentan diferentes tamaño y forma de partículas al ser comprimidos a las diferentes fuerzas de presión. En la gráfica se observa que al llegar a la presión 202.79 a 405.57 MPa los espesores de las dos presentaciones de Acetaminofen son cercanos para poderlos identificar el cambio de espesor de estos materiales se puede determinar con la tabla de andeva que se localiza en el anexo (9.3.3 y 9.4.3).

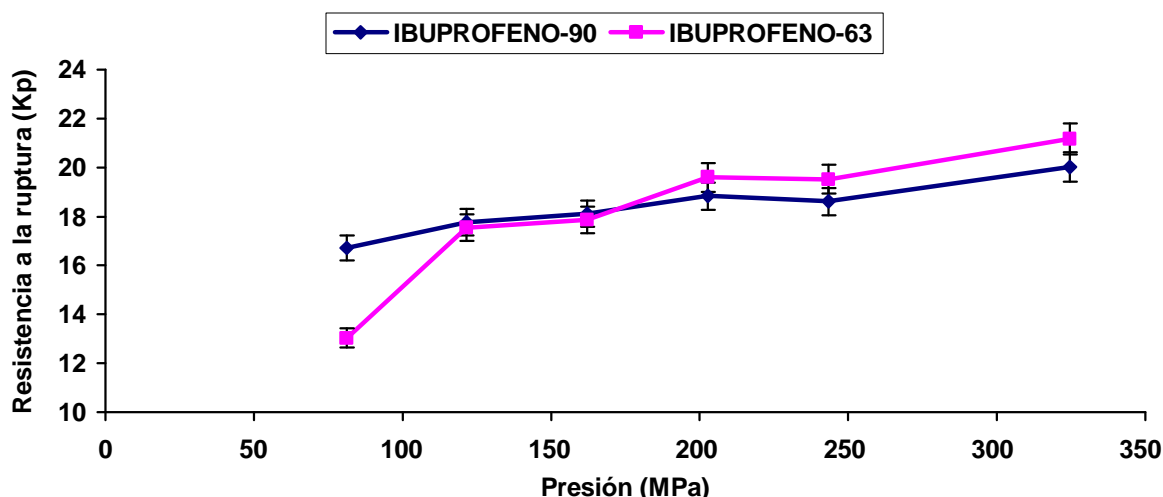
6.2.2 DUREZA.

En las siguientes tablas y graficas aparecen los resultados que registran la resistencia a la ruptura en función de la fuerza.

Tabla 15 Variación de la resistencia a la ruptura del Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63

Presión		Dureza (kp)	
Kg/cm ²	MPa	IBUPROFENO- 90	IBUPROFENO- 63
827.71	81.115	16.71	13.03
1241.56	121.67	17.76	17.54
1655.45	162.23	18.12	17.87
2069.28	202.79	18.83	19.6
2483.13	243.34	18.61	19.52
3310.84	324.46	20.02	21.16

GRAFICA DE LA RESISTENCIA A LA RUPTURA

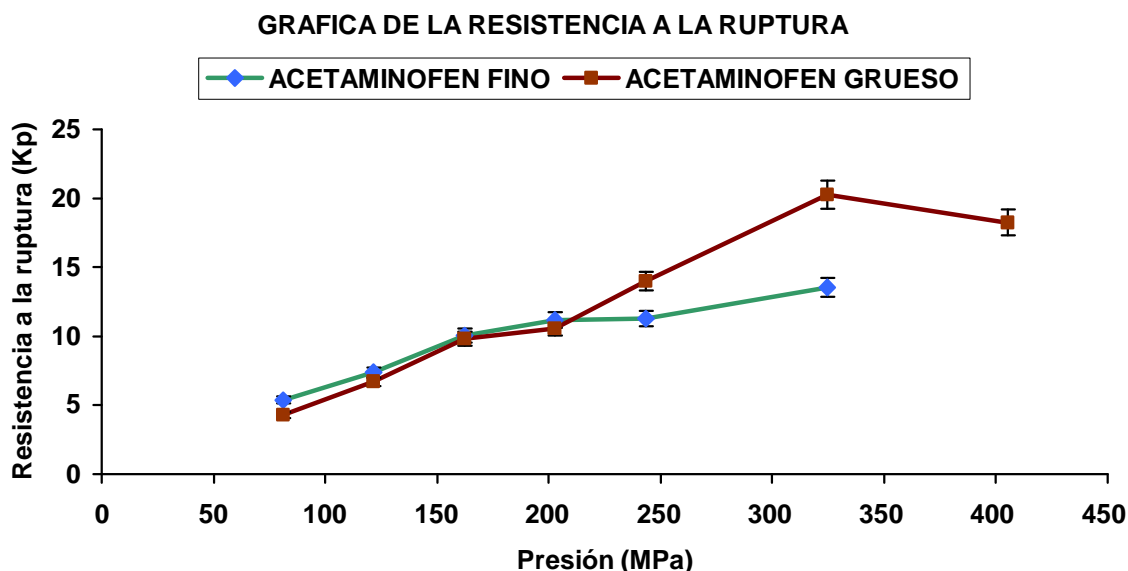


Grafica 5. Variación de la resistencia de la ruptura en función de la presión del Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63

En la grafica 5, se observa el comportamiento que presentan los materiales a la ruptura a diferentes presiones. A principio de la gráfica se observa que las tabletas fabricadas con Ibuprofeno-63 tienen una menor resistencia a la ruptura en comparación del Ibuprofeno-90. Al ir aumentando la presión y llegar a una presión de 162.23 MPa se observa que el Ibuprofeno-90 tiene ahora una menor resistencia a la ruptura esto es porque comienza a tener menor área superficial de las partículas de polvo teniendo así una menor resistencia a la ruptura.

Tabla 16. Variación de la resistencia a la ruptura del Acetaminofen fino y grueso.

Presión		Dureza (kp)	
Kg/cm ²	MPa	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
827.71	81.115	5.38	4.3
1241.56	121.67	7.39	6.69
1655.45	162.23	10.05	9.82
2069.28	202.79	11.19	10.57
2483.13	243.34	11.27	13.99
3310.84	324.46	13.56	20.26
4138.56	405.57	-----	18.25



Grafica 6. Variación de la resistencia a la ruptura del Acetaminofen fino y grueso.

Como se menciona anteriormente a menor área superficial, menor resistencia a la ruptura. En la grafica 6, en las primeras presiones se observa que tanto el acetaminofen grueso como el acetaminofen fino la resistencia a la ruptura es semejante, hasta llegar a una presión de 243.34 MPa (tabla 16), en donde las tabletas de Acetaminofen grueso tienen un mayor aumento de la resistencia a la ruptura, hasta llegar a una presión de 405.57 MPa en donde se vuelve inestable y se pierde la continuidad, esto se debe a que se ha llegado a un limite en donde la resistencia a la ruptura deja de ser dependiente a la presión.

6.2.3 TIEMPO DE DESINTEGRACION

El tiempo de desintegración indica lo que tarda la tableta en disolverse.

En los resultados que aparecen en las siguientes tablas se observa que conforme aumenta la presión, el tiempo de desintegración aumenta en segundos o hasta minutos para los diferentes materiales utilizados.

Tabla 17. Tiempo de desintegración de las tabletas fabricadas con Ibuprofeno-90 e Ibuprofeno-63

Presión		TIEMPO DE DESINTEGRACION (min)	
Kg/cm ²	MPa	IBUPROFENO-90	IBUPROFENO- 63
827.71	81.115	32min 19seg	1min, 22seg
1241.56	121.67	>60min	3min,30seg
1655.45	162.23	>60 min	6min, 35seg
2069.28	202.79	>60min	7min 30seg
2483.13	243.34	>60min	8min,14seg
3310.84	324.46	>60min	9min, 50seg

De acuerdo con los resultados indicados en la tabla 17 las tabletas fabricadas mediante el empleo de presiones superiores a 1241.6 Kg/cm² presentan un tiempo de desintegración superior a los 60 minutos. Este comportamiento puede deberse a la baja porosidad presente en las y el agua tarda en penetrar. En el caso del Ibuprofeno-63 al incrementar la fuerza de compresión el tiempo de desintegración aumenta debido a que los espacios entre partículas son cada vez menores.

TABLA 18. Tiempo de desintegración de tabletas fabricadas con Acetaminofen fino y acetaminofen grueso.

Presión		TIEMPO DE DESINTEGRACION (min)	
Kg/cm ²	MPa	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
827.71	81.115	38seg	1min, 20seg
1241.56	121.67	50seg	1min,43seg
1655.45	162.23	1min,10seg	2min
2069.28	202.79	1min,22seg	2min, 30seg
2483.13	243.34	2min,35seg	3min,12seg
3310.84	324.46	3min,35seg	6min, 25seg
4138.56	405.52	-----	7min,55seg

Los resultados de la tabla 18, tanto para el Acetaminofen fino como para el Acetaminofen grueso los tiempos de desintegración entre una presión y otra no hay mucha diferencia para disolver el comprimido en polvo o fragmentos. Pero si hay efecto de presión.

6.2.4 FRIABILIDAD

Tabla 19. Friabilidad de tabletas fabricadas con Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63 a diferentes presiones.

Presión		FRIABILIDAD (%)	
Kg/cm ²	MPa	IBUPROFENO 90	IBUPROFENO 63
827.71	81.115	0.89	0.54
1241.56	121.67	0.80	0.35
1655.45	162.23	0.68	0.38
2069.28	202.79	0.51	0.46
2483.13	243.34	0.40	0.43
3310.84	324.46	0.48	0.48

Los resultados indicados en la tabla 19 las tabletas fabricadas con Ibuprofeno-63 son las que tienen una mejor capacidad para resistir los golpes y la abrasión que genera esta prueba. Los resultados de las tabletas fabricadas con Ibuprofeno-90 en la primera presión (81.115 MPa), no pasan esta prueba ya que se obtiene un valor alto, las presiones (121.67 a 324.46 MPa) son optimas, en este caso son las presiones en donde la friabilidad son menores o iguales al 0.8 %. En el caso de las tabletas fabricadas con Ibuprofeno-63 los porcentajes de friabilidad son menores al 0.8%.

Tabla 20. Friabilidad de tabletas fabricadas con Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso a diferentes presiones.

Presión		FRIABILIDAD (%)	
Kg/cm ²	MPa	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
827.71	81.115	3.2	2.3
1241.56	121.67	3.1	1.6
1655.45	162.23	1.8	1.0
2069.28	202.79	1.7	1.0
2483.13	243.34	2.1	0.8
3310.84	324.46	1.2	0.74
4138.56	405.52	-----	0.8

Los resultados indicados en la tabla 20 las tabletas fabricadas con Acetaminofen fino tiene un porcentaje de friabilidad alto por lo cual no pasan la prueba

El Acetaminofen grueso se rechaza la prueba de friabilidad entre las presiones que van de 827.71 a 2069.28 Kg/cm², alcanzando una presión optima para esta prueba en la presión 2483.13 a 4138.56 Kg/cm².

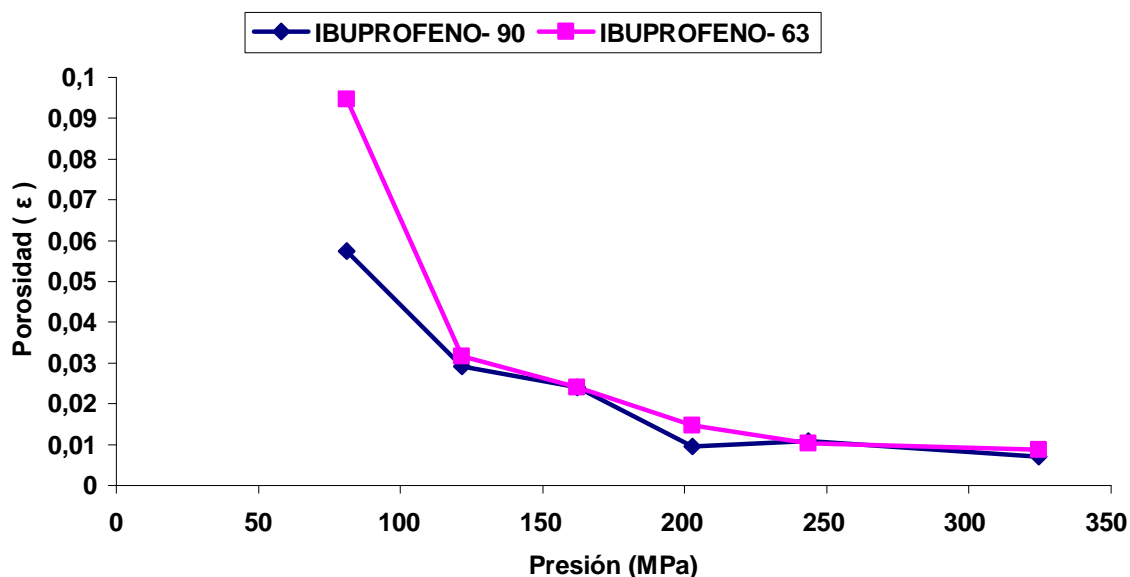
6.3 RESULTADOS APLICADO LOS MODELOS MATEMATICOS.

6.3.1 RESULTADOS DE POROSIDAD

Tabla 21. Porosidad de Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63.

Presión		POROSIDAD (ϵ)	
Kg/cm ²	MPa	IBUPROFENO- 90	IBUPROFENO- 63
827.71	81.115	0.0575	0.0947
1241.56	121.67	0.0293	0.0317
1655.45	162.23	0.0249	0.0239
2069.28	202.79	0.0095	0.0146
2483.13	243.34	0.0108	0.0103
3310.84	324.46	0.0071	0.0087

GRAFICA DE POROSIDAD



Grafica 7. Porosidad del Ibuprofeno- 90 y Ibuprofeno-63.

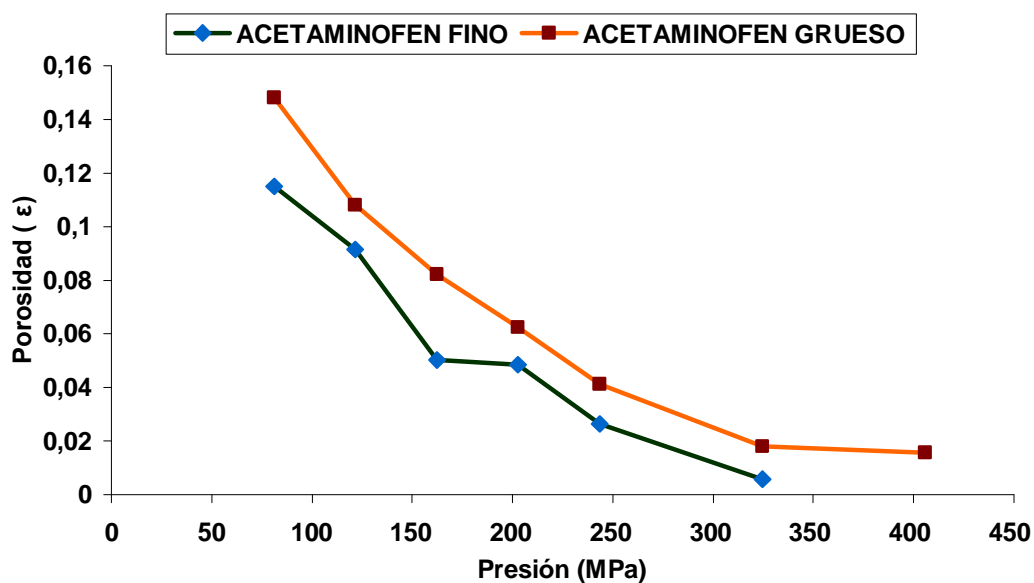
Como indican los resultados de la tabla 21 y la grafica 7 conforme se aumenta la presión, va disminuyendo la porosidad, ya que los polvos de los materiales son sometidos a presiones cada ves más altas ocasionando que las partículas que lo componen se reacomoden a fin de ocupar los espacios o poros ínter partículas libres, hasta que llega hacer casi constante.

Para las presentación de Ibuprofeno-63 se observa en la gráfica 7 un mayor efecto de disminución de la porosidad en las primeras presiones (81.115 a 121.67 MPa).

Tabla 22. Porosidad de Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso.

Presión		POROSIDAD (ϵ)	
Kg/cm ²	MPa	ACETAMONOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
20	81.115	0.1151	0.1479
30	121.67	0.0914	0.1078
40	162.23	0.0502	0.0820
50	202.79	0.0484	0.0623
60	243.34	0.0264	0.0411
80	324.46	0.0058	0.0180
100	405.57	-----	0.0157

GRAFICA DE POROSIAD



Grafica 8. Porosidad del Acetaminofen fino y grueso.

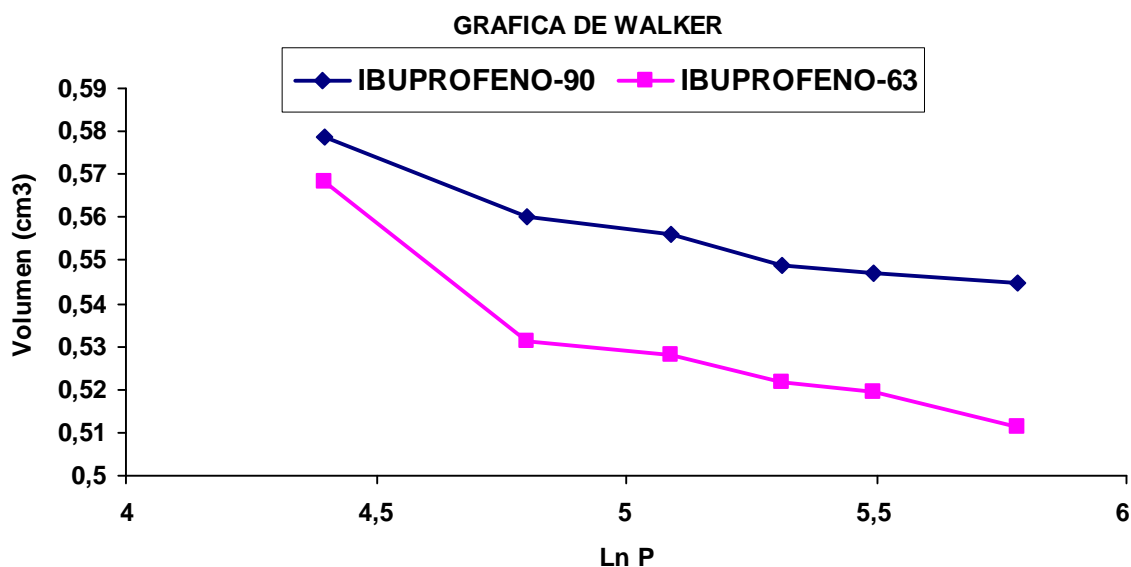
En la grafica 8 se observa que conforme se aumenta la presión de los dos materiales estos disminuyen su porosidad, lo cual indica que para los dos materiales se esta eliminado el aire inter e intra particular y en la última presión se ha llegado a un límite de reacomodo y deformación en donde se ha ocupado los espacios o poros de partículas y ya no hay un cambio.

6.3.2 MODELO DE WALKER

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

Tabla 23. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Walker para el Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno- 63.

Presión		WALKER	
MPa	Ln P	IBUPROFENO- 90	IBUPROFENO- 63
81.115	4.3959	0.5786	0.5683
121.67	4.803	0.5603	0.5312
162.23	5.089	0.5561	0.5279
202.79	5.3121	0.5487	0.5218
243.34	5.4944	0.5471	0.5195
324.46	5.7822	0.5446	0.5114



Grafica 9. Modelo de Walker del Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63.

Tabla 24. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Walter.

MODELO DE WALKER	$V = a_1 - K \ln P_1 \quad V = r_2 h$	
ACTIVOS	IBUPROFENO- 90	IBUPROFENO- 63
ECUACION	$Y = -0.0242 \ln P + 0.6807$	$Y = -0.0371 \ln P + 0.7208$
PENDIENTE (K)	-0.0242	-0.0371
ORDENADA (a_1)	0.6807	0.7208
R^2	0.9187	0.8521

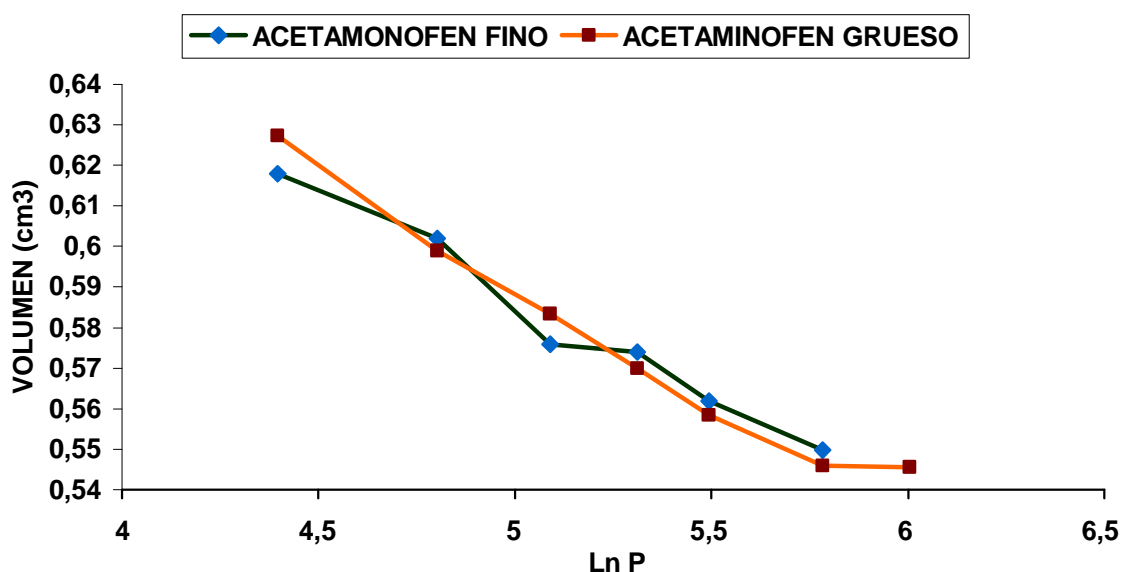
En la grafica 9, se observa que este modelo se expresa relacionando el cambio de volumen con respecto al logaritmo de la presión al formar el comprimido, en las dos primeras presiones se observa una notable disminución en el volumen para ambas presentaciones de Ibuprofeno, después de estas presiones el volumen de los comprimidos comienza hacer constante.

Presentando así una ordenada al origen mayor el Ibuprofeno-63 debido a que presenta un desplazamiento mayor de volumen (tabla 24). Y conforme se aumenta la presión su cambio de pendiente lo favorece para tener una mayor propiedad de compresión y plasticidad para formar el comprimido.

Tabla 25. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Walker para el Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso.

Presión		WALKER	
MPa	Ln P	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
81.115	4.3959	0.6179	0.6274
121.67	4.803	0.6019	0.5989
162.23	5.089	0.5758	0.5834
202.79	5.3121	0.5739	0.5699
243.34	5.4944	0.5619	0.5583
324.46	5.7822	0.5497	0.5459
405.57	6.0053	-----	0.5456

GRAFICA DE WALKER



Grafica 10. Modelo de Walker para Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso.

Tabla 26. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Walter.

MODELO DE WALKER	$V = a_1 - K \ln P_1$	$V = r^2 h$
ACTIVOS	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
ECUACION	$y = -0.0550 \ln P + 0.8398$	$y = -0.0532 \ln P + 0.8579$
PENDIENTE (K)	-0.05035	-0.05913
ORDENADA (a ₁)	0.8392	0.8849
R²	0.9875	0.9974

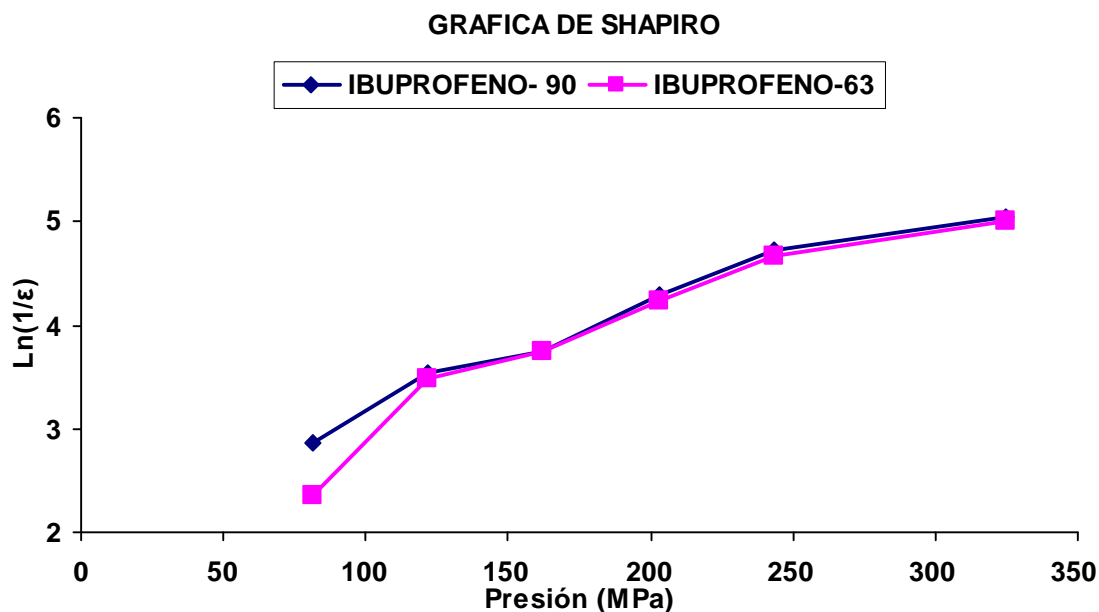
De acuerdo con los resultados obtenidos en la grafica 10, para la presentación del activo Acetaminofen (fino y grueso) se observa que al ir aumentando la fuerza de compresión la reducción de volumen es semejante. De esta forma se evaluó la pendiente y la ordenada al origen de la tabla 26. De acuerdo con estos resultados el Acetaminofen grueso tiene una mayor pendiente, tomando en cuenta que el ultimo valor de la presión (6.0053 LnP) no se tomo en cuenta ya que sufre un cambio de pendiente esto es debido a que se ha llegado a un volumen máximo y el tipo de deformación de las partículas cambia, y también por que el Acetaminofen fino no registra ningún valor en esa presión por lo tanto para determinar quien tiene una mejor reducción de volumen se toman en cuenta los valores de logaritmo de la presión y volumen antes de (6.0053 LnP).

6.3.3 MODELO SHAPIRO

En este modelo se considera la variación en la porosidad de un material después de que este ha sido compactado a diferentes fuerzas de compresión. Como se observa en la grafica 11 y 12 para los comprimidos fabricados con Ibuprofeno, y Acetaminofen la ordenada al origen que corresponde a la porosidad inicial a medida que se aumenta la fuerza de presión de esta se va reduciendo, sin embargo tratándose del inverso de la porosidad (1/E₀) se observa un incremento hasta llegar a un punto limite de deformación de las partículas.

Tabla 27. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Shapiro para el Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63.

Presión (MPa)	SHAPIRO Ln (1/ε)	
	IBUPROFENO- 90	IBUPROFENO- 63
81.115	2.8589	2.3512
121.67	3.5476	3.3465
162.23	3.7782	3.7531
202.79	4.2972	4.1800
243.34	4.5526	4.5129
324.46	5.0444	5.0011



Grafica 11. Modelo Shapiro para Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63

Tabla 28. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Shapiro.

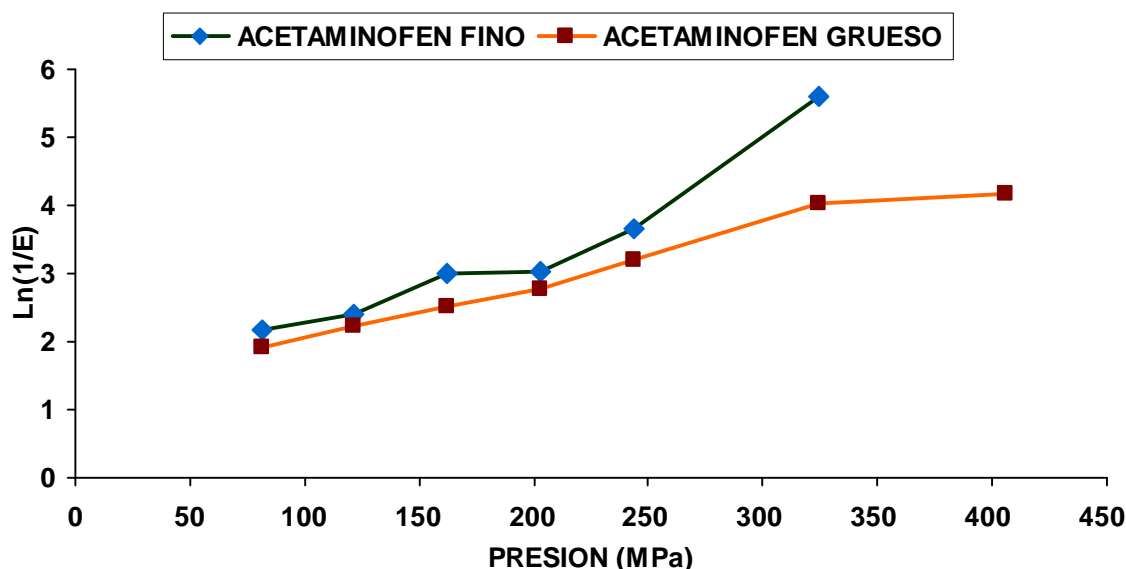
MODELO DE SHAPIRO	Ln 1/ε = Ln 1/ ε ₀ + K P	
	IBUPROFENO- 90	IBUPROFENO- 63
ACTIVOS		
ECUACION	Y = 0.0087P + 2.3607	Y = 0.0102P + 1.9751
PENDIENTE (K)	0.0087	0.0102
ORDENADA (Ln 1/ε ₀)	2.3607	1.9751
R ²	0.9625	0.9245

En la grafica 11 en las primeras presiones (81.115 a 121.67 MPa), observamos una ligera curvatura ya que se esta presentando una fragmentación y un reacomodo de partículas en ambos gráficos del Ibuprofeno. Posteriormente a partir de la presión (162.23MPa), la pendiente es más lineal por lo cual el tipo de deformación es más plástica. Los resultados de la tabla 28 indican que tiene una mejor variación a la porosidad, por el valor de la pendiente mayor y por la ordenada menor el Ibuprofeno- 63.

Tabla 29. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Shapiro para el Acetaminofen fino y grueso.

Presión (Mpa)	SHAPIRO Ln (1/ε)	
	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
81.115	2.1627	1.9111
121.67	2.3924	2.2271
162.23	2.9945	2.5006
202.79	3.0322	2.7782
243.34	3.6531	3.1966
324.46	5.6019	4.0278
405.57	-----	4.1635

GRAFICA DE SHAPIRO



Grafica 12. Modelo de Shapiro para Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso

Los resultados que presentan los comprimidos fabricados con Acetaminofen fino y grueso a diferentes fuerzas de presión se observan en la tabla 29 y grafica 12.

A medida que se aumenta la fuerza de presión (81.115 a 324.46 MPa) las partículas se deforman, el inverso de la porosidad se incrementa para los dos materiales, hasta llegar a un punto limite.

El Acetaminofen grueso en el intervalo de presión (324.46 a 405.57 MPa) comienza a cambiar su pendiente ya que se ha llegado a un limite de deformación plástica y el comprimido puede fragmentarse.

Tabla 30. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Shapiro

MODELO SHAPIRO	$\ln 1/E = \ln 1/E_0 + KP$	
ACTIVOS	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
ECUACION	$Y = 0.0193P + 0.7454$	$Y = 0.0075P + 1.3224$
PENDIENTE (K)	0.0193	0.0075
ORDENADA (Ln1/E ₀)	0.7454	1.3224
R ²	0.9356	0.9790

En la tabla 30, los resultados indican que la presentación con Acetaminofen fino presenta una mejor variación a la porosidad ya que su ordenada al origen es menor es decir el que tiene una ordenada más baja es porque las partículas tienen un reacomodo mas rápido por lo cual alcanza primero la deformación plástica en sus partículas.

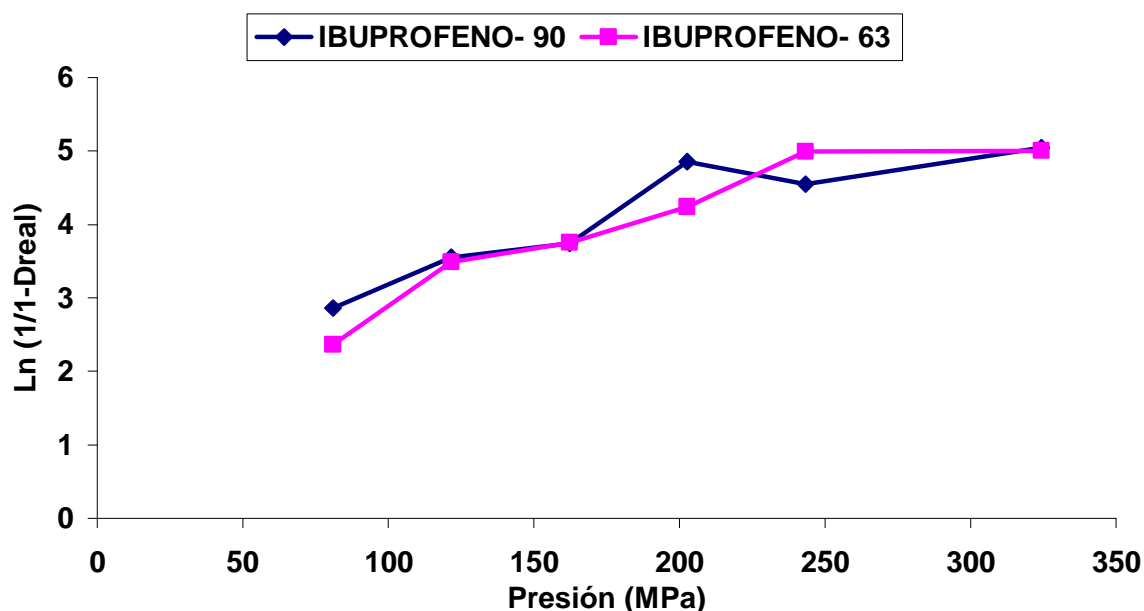
6.3.4 MODELO DE HECKEL

Este modelo describe la variación de la densidad relativa de los diversos materiales conforme varía la fuerza de presión que se aplica. De esta forma las dos presentaciones de Ibuprofeno muestran un efecto muy parecido en su densidad relativa (o de su porosidad, ya que $1-D_{real}$ corresponde a la porosidad del comprimido).

Tabla 31. Resultados obtenidos con el modelo de Heckel para el Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63.

Presión (Mpa)	HECKEL LN (1/1-D _{real})	
	IBUPROFENO- 90	IBUPROFENO- 63
81.115	2.8589	2.3512
121.67	3.5476	3.3465
162.23	3.7782	3.7531
202.79	4.2972	4.1800
243.34	4.5526	4.5129
324.46	5.0444	5.0011

GRAFICA DE HECKEL



Gráfica 13. Modelo de Heckel para Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63

La gráfica 13, muestra un perfil de Heckel donde se observan en los dos gráficos una ligera curvatura inicial debido a la fragmentación y a un arreglo de las partículas. Después, de dicha curvatura, los gráficos vuelven lineales observándose dos rectas paralelas. A partir del gradiente de esta parte lineal se puede calcular la presión de rendimiento, que sería una forma de medir la plasticidad de la partícula.

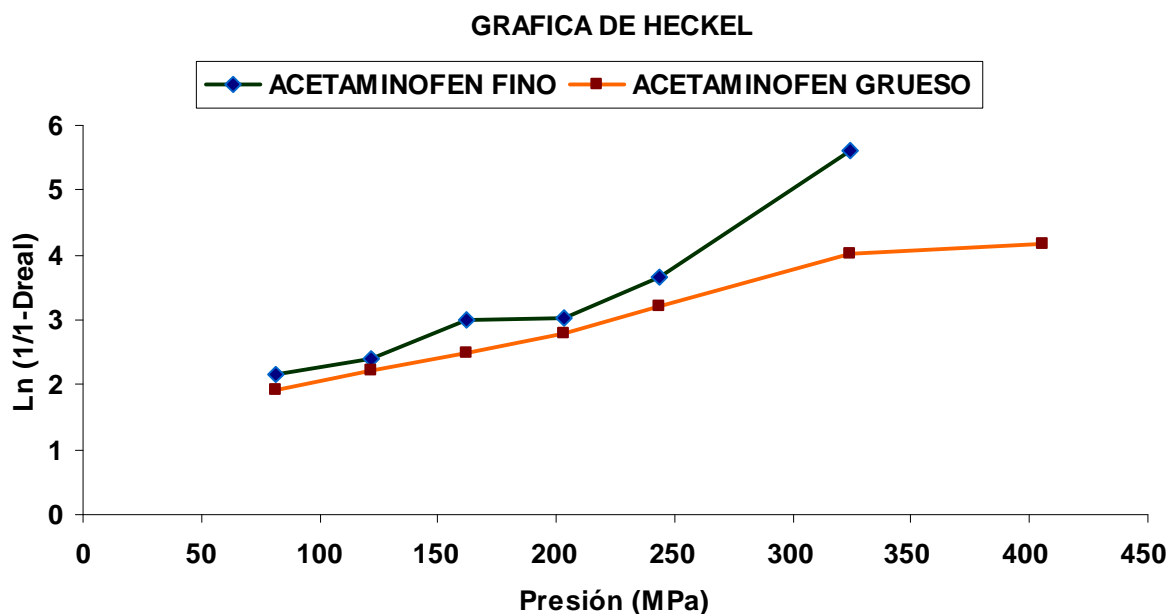
Tabla 32. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Heckel

MODELO DE HECKEL	LN (1/ 1-D _{REAL}) = A + K P	
	IBUPROFENO- 90	IBUPROFENO- 63
ACTIVOS		
ECUACION	Y = 0.0087P + 2.3607	Y = 0.0102P + 1.9751
PENDIENTE (K)	0.0087	0.0102
(1/K)	114.94	98.03
ORDENADA (A)	2.3607	1.9751
R ₂	0.9625	0.9245

Aunque en la gráfica se observa mucha similitud para las dos presentaciones del Ibuprofeno; los resultados de las pendientes (K) es la parte lineal de la relación, parecen reflejar la deformación de las partículas durante la compresión. Los resultados de la tabla 32, indican que el Ibuprofeno-63 es el primer material de la presentación de Ibuprofeno que alcanza una deformación plástica, por lo tanto tiene una mejor variación de su densidad conforme se aumenta la presión.

Tabla 33. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Heckel para el Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso.

Presión (Mpa)	HECKEL LN (1/1-D _{real})	
	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
81.115	2.1627	1.9111
121.67	2.3924	2.2271
162.23	2.9309	2.5006
202.79	3.0322	2.7782
243.34	3.6531	3.1966
324.46	5.6019	4.0278
405.57	-----	4.1635



Grafica 14. Modelo de Heckel para Acetaminofen fino y grueso.

En la grafica 14, para los dos Acetaminofen se observa en su etapa inicial presentan pendientes pronunciadas debido a que estos materiales con este comportamiento no presentan un reacomodo inicial de las partículas. En la grafica se observa que ambos activos presentan líneas paralelas los cual presentan deformación de tipo plástica.

Tabla 34. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Heckel

MODELO HECKEL	LN (1/ 1-D _{REAL}) = A + K P	
	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
ACTIVOS		
ECUACION	Y = 0.0193 P + 0.7454	Y =0.0045P + 1.3224
PENDIENTE (K)	0.0193	0.0075
(1/K)	69.93	133.33
ORDENADA (A)	0.7454	1.3224
R ₂	0.9356	0.9790

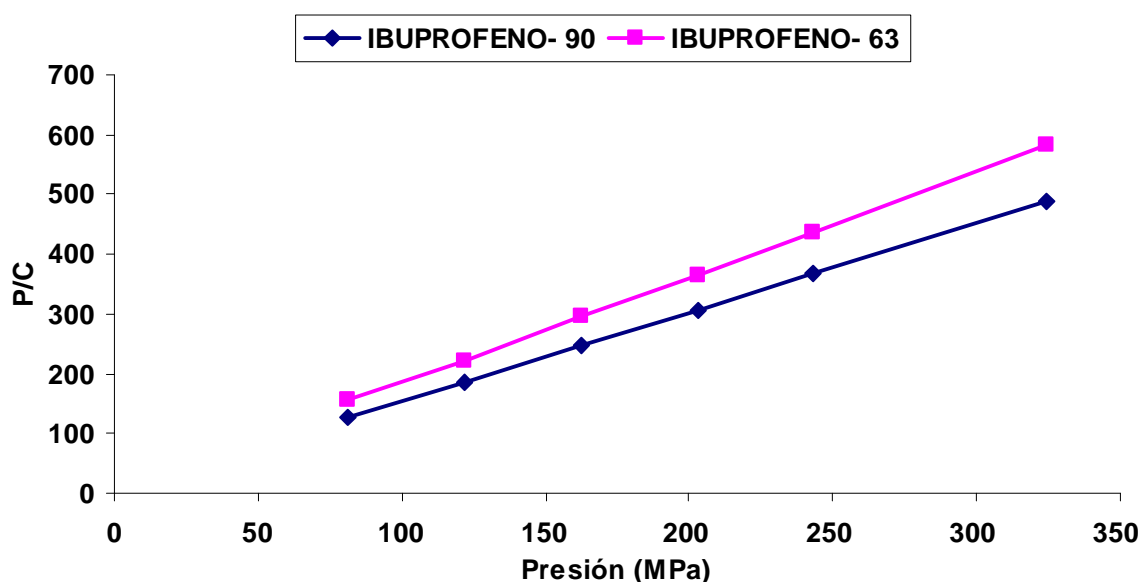
Los resultados de la tabla 34, la pendiente indica que el Acetaminofen fino es el primer material de la presentación de Acetaminofen en alcanzar una deformación plástica, por lo tanto tiene una mejor variación de su densidad conforme se aumenta la presión.

6.3.5 MODELO DE KAWAKITA

Tabla 35. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Kawakita para el Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63.

Presión (MPa)	KAWAKITA	
	IBUPROFENO- 90	IBUPROFENO- 63
81.115	125.90	157.85
121.67	185.86	222.80
162.23	247.11	295.14
202.79	306.52	366.05
243.34	368.09	437.62
324.46	489.81	582.83

GRAFICA DE KAWAKITA



Grafica 15. Modelo de Kawakita para Ibuprofeno-90 y Ibuprofeno-63.

Tabla 36. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Kawakita.

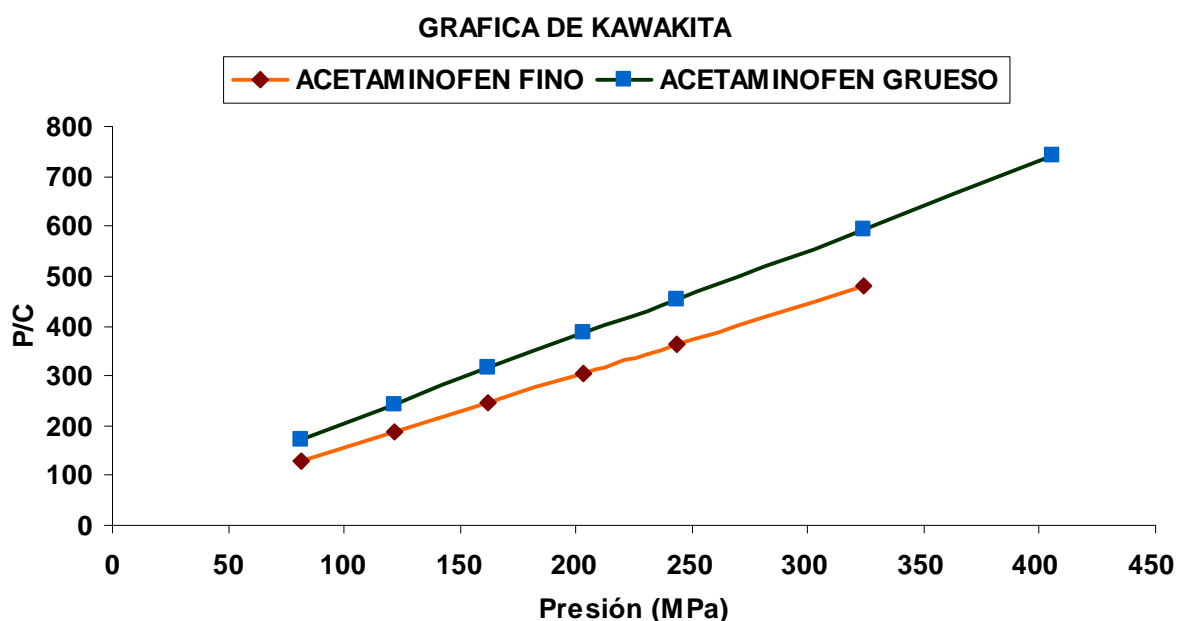
MODELO KAWAKITA	P/C = P/A + 1/ ab	
	IBUPROFENO- 90	IBUPROFENO- 63
ACTIVOS		
ECUACION	$Y = 1.4957 P + 4.1366$	$Y = 1.7529 P + 11.9686$
PENDIENTE (1/a)	1.4957	1.7529
ORDENADA (1/ab)	4.1366	11.9696
R ²	1	1

En este modelo se describe la relación entre la disminución del volumen conforme aumenta la presión al momento de formar el comprimido (tabla 35 y grafica 15), para este modelo se observa líneas que van en aumento debido a que se trata del inverso del volumen el cual es directamente proporcional a la presión que se aplica.

Este modelo presenta una mejor correlación (R^2) ya que explica todos los datos obtenidos en el experimento con respecto a los otros modelos aplicados. En la tabla 36 indica que el ibuprofeno-63 presenta una mayor pendiente y un mayor volumen.

Tabla 37. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Kawakita para el Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso

Presión (Mpa)	KAWAKITA P/C	
ACTIVOS	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
81.115	127.3595	169.7615
121.67	188.2426	242.7258
162.23	245.1704	314.8271
202.79	306.1872	385.9946
243.34	363.2077	454.0311
324.46	478.9687	593.2596
405.57	-----	740.0719



Grafica 16. Modelo de Kawakita para Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso.

Tabla 38. Resultados obtenidos de acuerdo con el modelo de Kawakita

MODELO KAWAKITA	P/C = P/A + 1/ ab	
	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
ACTIVOS		
ECUACION	$Y = 1.4439 P + 11.6642$	$Y = 1.7472 P + 29.6726$
PENDIENTE (1/a)	1.4439	1.7472
ORDENADA (1/ab)	11.6642	29.6726
R ²	0.9999	0.9999

Para el Acetaminofen los resultados de la tabla 38 y grafica 16 se observa que el producto de las diferentes fuerzas de presión por el volumen es constante el cual nos da una línea recta.

En la tabla 38, observamos que el coeficiente de correlación es cercano a uno para los dos activos esto quiere decir que el sistema se encuentra en equilibrio durante todas las etapas de la compresión de un polvo, la tabla también indica que el Acetaminofen grueso presenta una pendiente mayor por lo cual presenta un mayor volumen.

6.3.6 MODELO EMPIRICO

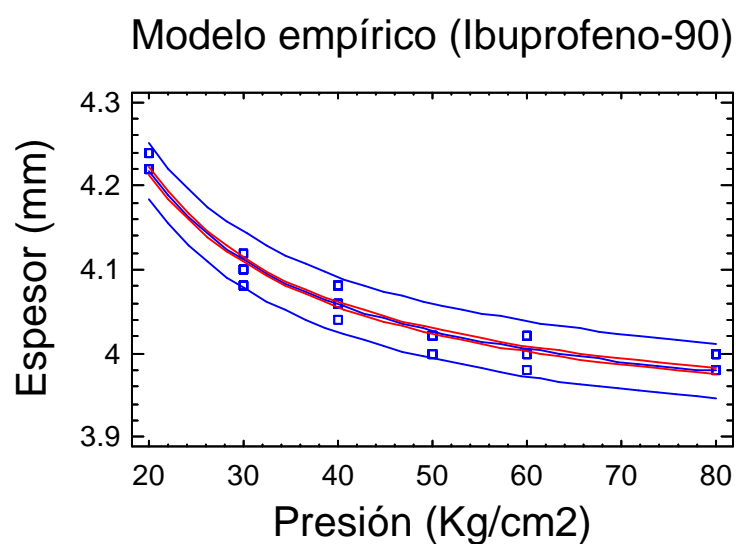
Los datos obtenidos en el proceso de las variaciones de las diferentes presiones y espesores fueron analizados estadísticamente, con la finalidad de obtener un modelo matemático que explicara y representara el comportamiento de los materiales evaluados durante el proceso de compresión. De esta manera se eligió el modelo que correlacionó mejor para los datos obtenidos.

La ecuación que describe el comportamiento del ibuprofeno-90, ibuprofeno-63, Acetaminofen fino, y Acetaminofen grueso es:

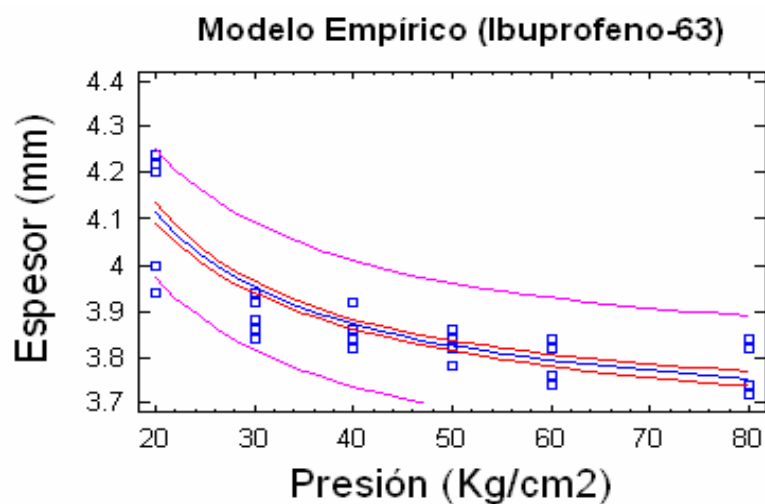
$$\text{Espesor} = a + b/P$$

Donde **a** es constante y es característico de los cada uno de los activos y **P** es la presión aplicada en Kg. / cm², de tal forma que al aumentar este ultimo **b** se volverá tan pequeño hasta llegar hacer constante, provocando que el espesor se mantenga constante a una presión máxima aplicada.

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



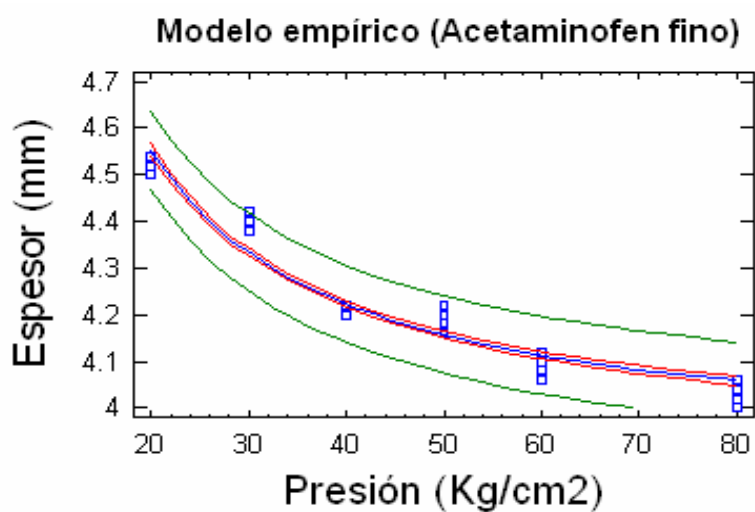
Grafica 17. Modelo empírico Ibuprofeno-90



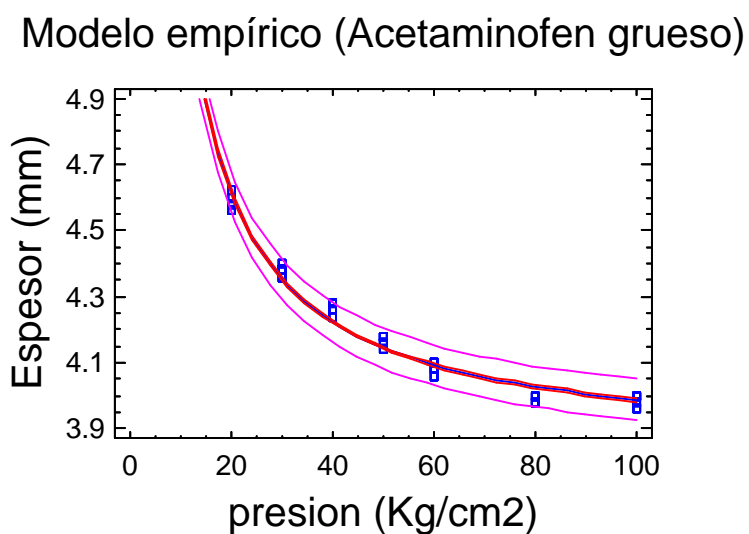
Grafica 18. Modelo Empírico Ibuprofeno-63

Tabla 39. Ecuación de la línea recta para el modelo Empírico

Espesor = a + b/P		
Activos	IBUPROFENO- 90	IBUPROFENO- 63
Ecuación	Espesor = 3.8994 + 6.3617/P	Espesor = 3.63345 + 9.58678/P
Pendiente (b)	6.3617	9.58678
Ordenada (a)	3.8994	3.63345
R ²	0.9789	0.8675



Grafica 19. Modelo Empírico Acetaminofen fino.



Grafica 20. Modelo Empírico Acetaminofen grueso

Tabla 40. Ecuación de la línea recta para el Modelo Empírico

Espesor = a + b/P		
Activos	ACETAMINOFEN FINO	ACETAMINOFEN GRUESO
Ecuación	Espesor = 3.89389 + 13.1711/P	Espesor = 3.89389 + 15.6235/P
Pendiente (b)	13.1711	15.6235
Ordenada (a)	3.89389	3.83199
R²	0.9694	0.9885

Este modelo matemático empírico nos permite calcular, únicamente para el rango de presiones evaluadas desde 20 hasta 100 Kg./cm² de espesor que tendrán los comprimidos fabricados bajo condiciones de presión que estén comprendidas en dicho intervalo.

Este modelo matemático es el que explica que a las diferentes fuerzas de presiones aplicadas en el estudio, si existe una diferencia entre el espesores obtenidos, con un nivel de mas del 90% de confianza.

7.0 CONCLUSIONES

Las evaluaciones realizadas a las propiedades de los polvos de las distintas presentaciones de los principios activos Ibuprofeno y Acetaminofen permiten conocer las siguientes características; el Ibuprofeno 90, Ibuprofeno 63, Acetaminofen fino y Acetaminofen grueso presentan un ángulo de reposo muy grande lo que indica un flujo pobre, sin embargo estos materiales fluyen rápido por estar constituidos por partículas individuales que difieren de tamaño y forma. La evaluación de la densidad aparente, densidad compactada y densidad verdadera estas propiedades refleja el comportamiento de la reducción del volumen y porosidad al acomodarse las partículas a un número de asentamientos de los cuales los cuatro materiales muestran una buena compactabilidad y densidad.

Las evaluaciones de las características físicas finales de los comprimidos fabricados con Ibuprofeno-90 y Acetaminifén grueso presentan resistencia a la ruptura mayor teniendo suficiente estabilidad mecánica, en caso de ser sometidos a la fuerza de presión que actúen diametralmente durante el ensayo, la manipulación y el transporte.

Los comprimidos fabricados con Ibuprofeno-63, Acetaminofen fino y grueso presentan mejores condiciones de tiempo de desintegración alcanzando rápidamente a disolver en polvo o fragmentos.

Los comprimidos de las dos presentaciones de Ibuprofeno y el Acetaminofen grueso son los que presentan una adecuada friabilidad.

Los modelos matemáticos empleados permitieron estudiar con detalle los cambios de volumen, porosidad y densidad al aplicar presión sobre los polvos y formar un comprimido, de esta forma, se determinó que para las presentaciones con Ibuprofeno el primero en alcanzar estas propiedades es el Ibuprofeno-63 y para las presentaciones del Acetaminofen es el Acetaminofen fino.

Estos modelos también se determino el tipo de deformaciones que están presentes en la compresión, predominando así la deformación de tipo plástica.

Durante el proceso de la compresión las partículas deformadas conservan la forma adquirida por efecto de la presión a la cual fueron sometidas, se unen entre si por enlaces de cohesión incrementando así la resistencia a la ruptura de los comprimidos fabricados.

8.0 BIBLIOGRAFIA

1. Alfred Goodman Gilman M.D Ph.D; D, Sc. Pharmacological Basis of Therapeutics Tenth Edition. Año 2001. Editorial Mc Graw-Hill. Pp 647-650.
2. Aldebomm Göran Pharmaceutical Power Compactación Technology, Marcel Decker, inc, United Stated of America, 1996. Pp. 58-73, 80-85.
3. Alpizar Ramos Maria del Socorro, Aplicación del diseño de experimentos en el estudio del Ibuprofeno. Tesis de maestría (maestro de ciencias farmacéuticas), Facultad de Química, UNAM, México 2001.
4. Alpizar Ramos Maria del Socorro y Hernández Baltazar Efrén, Formas Farmacéuticas Sólidas, Facultad de Química, UNAM y Facultad de Farmacia, UAEM, México (2004) Pp. 25, 41-61.
5. Aultón, Michael, Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Segunda edición. Editorial Elsevier, España (2004). Pp. 200-211, 399-406, 422-433.
6. Carmen Avendaño López, Introducción a la Química Farmacéutica. Segunda edición. 2001. Editorial Mc Graw Hill. Pp. 316, 625.
7. Denny, P.J. Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations, Powder Technology. Vol. 127 (2002). Pp. 162-172.
8. Diccionario de Formas Farmacéuticas, Editorial PLM, Edición 52, México (2006). Pp. 1868, 2290, 3525-3527.
9. Drugin Interactions Monographs 1996 Appli ed Therapeutcs inc. USA 1997.
10. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª México (2004) Secretaria de salud Volumen II. Pp. 1357-1359, 1733.

11. Hossanpour. A, M. Ghadiri, Distinat element analysis and experimental evaluation of the Heckel analysis of bulk power compression. *Power Tecnology* 141 (2004). Pp. 251-261.
12. INVIMA. Manual de normas técnicas de calidad. Tercera revisión. Bogota D.C. 2002. Guía técnica de análisis de medicamentos. Pp. 22-32.
13. Ivo Van Assche^a, Francois Mennard ^a, Ean Paul Ramón, fillip Kiekens, Ann Debonne. Influence of the punch diameter and curvature on the yield pressure of MMC-compacts during Heckel analysis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 22 (2004). Pp. 117-126.
14. Janina Martínez Barragán, Evaluación de excipientes (Avicel de humedad normal: PH 101, PH 102, PH 200) empleando como agente de compresión directa, Tesis de licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo), Facultad de Química, UNAM, México 2006.
15. Judith E. Thompson, R. Ph, M.S. Practicas Contemporáneas en la Farmacia. Segunda Edición, 2006. Editorial Mc. Graw Hill. Pp. 285-288.
16. Martha Jael Rodríguez Cabrera, Evaluación de comportamiento de compactación de excipientes celulósicos de baja humedad empleando como agentes de compresión directa, Tesis de licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo), Facultad de Química, UNAM, México 2007.
17. Micharaf A, J.A. Dodds, M.S Kadiri. Wall friction in the compaction of pharmaceutical powders: measurement and effect on the density distribution. *Power Technology* 148 (2004). Pp 53-55.
18. Norbert Rasenack, Bernd W. Muller, Crystal habit and tableting behavior. *International Journal of Pharmaceutics*. 244 (2002). Pp. 45-57.

19. Ochoa Barragán Ana Lilia. Evaluación Reológica del Ibuprofeno. Tesis de licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo), Facultad de Química, UNAM, México 1999.
20. Piere Di Martino, Moira Boeccrica, Etienne Joris, Giovanni F. Palmieri, Ann Gayot, Sante Mortelli, Influence of Crystal habit on the compresión and densificación mechanism of ibuprofen, Journal of Crystal Growth (2002) pp. 345-355.
21. Remintog Genaro. Farmacia Tomo 2 y 1. 20^a edición. Editorial Médica Panamericana, Argentina (2003). Pp. 605, 1836, 1842-1843, 2478-2481.
22. Shangraw, R Compressed Tablets by Direct compressed granulation Pharmaceutical Dosages Formats: Tablets, vol 1. Marcel Decker, USA, 2^a edición (1989). Pp 195-246.
23. Vilato Jato. Tecnología farmacéutica; Formas farmacéuticas. Volumen II. Editorial síntesis. España 2001. pp. 87-104, 128-141.
25. http://www.geocites.com/tecno_farma/comprimidos2.htm.

9.0 ANEXOS

ANEXO 9.1

Ж Distribución del tamaño de partícula

$$\% \text{ retenido} = P_2 - P_1 / m * 100$$

En donde:

P2 = peso del tamiz al inicio de la determinación.

P1 = peso del tamiz al finalizar la determinación.

M = masa

Tamaño de malla real = diámetro de la malla (d_n) + diámetro la malla sgt (d_{n+1}) / 2

Diámetro promedio (d) = $\sum d_i * w_i / \sum w_i$

Ж Densidad aparente y densidad compactada.

Para sacar la densidad aparente se utiliza la fórmula:

$$\bar{\delta}_{\text{apa}} = \frac{\text{masa}}{\text{Vol., inicial.}}$$

$$\bar{\delta}_{\text{comp}} = \frac{\text{masa}}{\text{Vol., cte}}$$

$$\%C = \frac{(\bar{\delta}_{\text{comp}} - \bar{\delta}_{\text{apa}})}{\bar{\delta}_{\text{comp}}} \times 100$$

La densidad verdadera (δ_v) se obtiene, para cada material, a partir de los comprimidos fabricados a una presión de 140 Kg/ cm², a la cual se asume que se ha desplazado todo el aire de la fase sólido gas y se obtiene solo el volumen que se ocupa una determinada masa de material.

Ж Velocidad de flujo

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

Vf = Velocidad de flujo

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

t = tiempo (s)

Ж Porosidad del polvo

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

Ж Porosidad intraparticular

$$E_{\text{intra}} = \frac{\delta_v - \delta_{\text{comp}}}{\delta_v} \times 100$$

Ж Porosidad interparticular

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

Ж Porosidad total

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

Ж Porosidad de la tableta

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

Criterios de interpretación del ángulo de reposo y la fluidez.

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

Criterios de interpretación del índice de compresibilidad o % de compresibilidad (índice de Carr' s)

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

✂ CÁLCULO PARA CORREGIR LA PRESIÓN

AREA DEL EMBOLO

Para determinar el valor real de la fuerza del punzón real. Con un vernier se mide el diámetro del embolo y con la fórmula de un cilindro $\pi \cdot r^2$ se determina el área real del embolo.

$$\text{AREA}_{\text{EMBOLO}} = 54.623 \text{ cm}^2$$

AREA DEL PUNZON SUPERIOR

Para determinar el área del punzón se mide el diámetro del punzón superior es donde se ejerce toda la fuerza en el momento de comprimir.

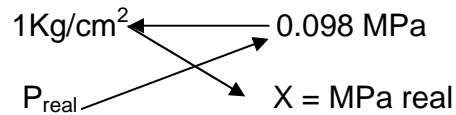
$$\text{AREA}_{\text{P INF}} = 1.32 \text{ cm}^2$$

FACTOR DE CORRELACIÓN

$F_p = \text{Área del embolo} / \text{Área del punzón}$

(F_p) (Cada una de las presiones utilizadas) = Presión real en Kg/cm^2

Transformación de Kg/cm^2 a MPa



$$\frac{(\text{Presión real Kg/cm}^2) (0.098 \text{MPa})}{1 \text{Kg/cm}^2} = \text{MPa}$$

✂ FORMULAS ESTADISTICAS

Promedio: $P = \sum X^2$

Desviación Estándar: $D.E = \sqrt{\frac{\sum (X_1 - X)^2}{n-1}}$

Coeficiente de variación: $CV = [DE / P] * 100\%$

ANDEVA

Hipótesis:

$$H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_K$$

$$H_a = \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_K$$

Fuentes de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F0	P0
Entre grupos	$K-1 = T$	$B - C = D$	$D/T = G$	$G/H = F \text{ cal}$	<0.05
Dentro de grupos	$N - K = M$	$A - B = E$	$E/M = H$		
total	$N - 1$	$A - C$			

Donde:

$K = \text{Numero de niveles}$

$$N = n_1 + n_2 + n_3 + \dots + n_n$$

$$A = \sum X_1$$

$$B = (\sum X_1)^2 / n_1 + (\sum X_2)^2 / n_2 + (\sum X_3)^2 / n_3 + \dots + (\sum X_n)^2 / n_n$$

$$C = (\sum X)^2 / N$$

Ж MODELOS MATEMATICOS

Modelos	Ecuaciones	
Modelo de Walker	$V = a_1 - K_1 \text{LN } P_1$	$v = \pi r^2 h$
Modelo de Shapiro	$\text{LN } 1/E = \text{LN } 1/E_0 + KP$	$E = 1 - \delta_{\text{apa}} / \delta_v$
Modelo de Heckel	$\text{LN} (1/1 - D_{\text{real}}) = A + KP$	$D_{\text{real}} = \delta_{\text{apa}} / \delta_v$
Modelo de Kawakita	$P/C = P/a + 1/ab$	$C = V_0 - V_n / V_0$
	$N/C = N/a + 1/ ab$	

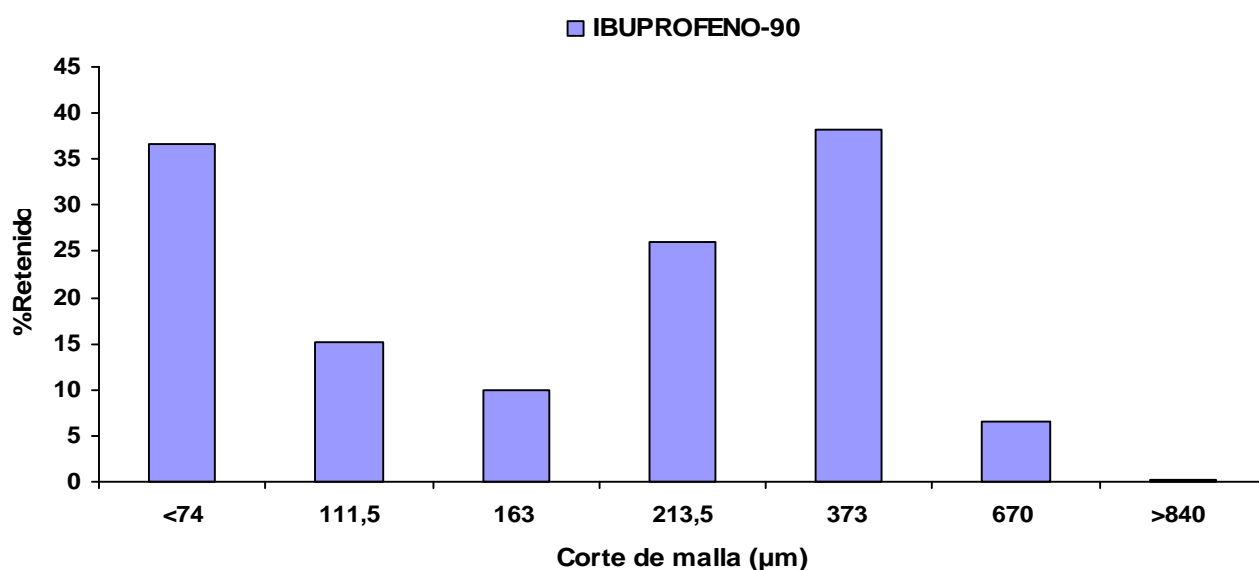
ANEXO 9.1

9.1.1 PRUEBAS REOLOGICAS DE IBUPROFENO-90

9.1.1.1 Distribución de tamaño de partícula

Numero de tamiz	Apertura de malla (μm)	Corte de malla (μm)	Masa retenida (g)	%Retenido
20	840	>840	0.219	0.24
35	500	670	5.9	6.54
60	250	373	34.5	38.29
80	177	213.5	23.5	26.08
100	149	163	9.0	9.98
200	74	111.5	13.7	15.20
Base		<74	3.3	3.6625
			Σ 90.1	

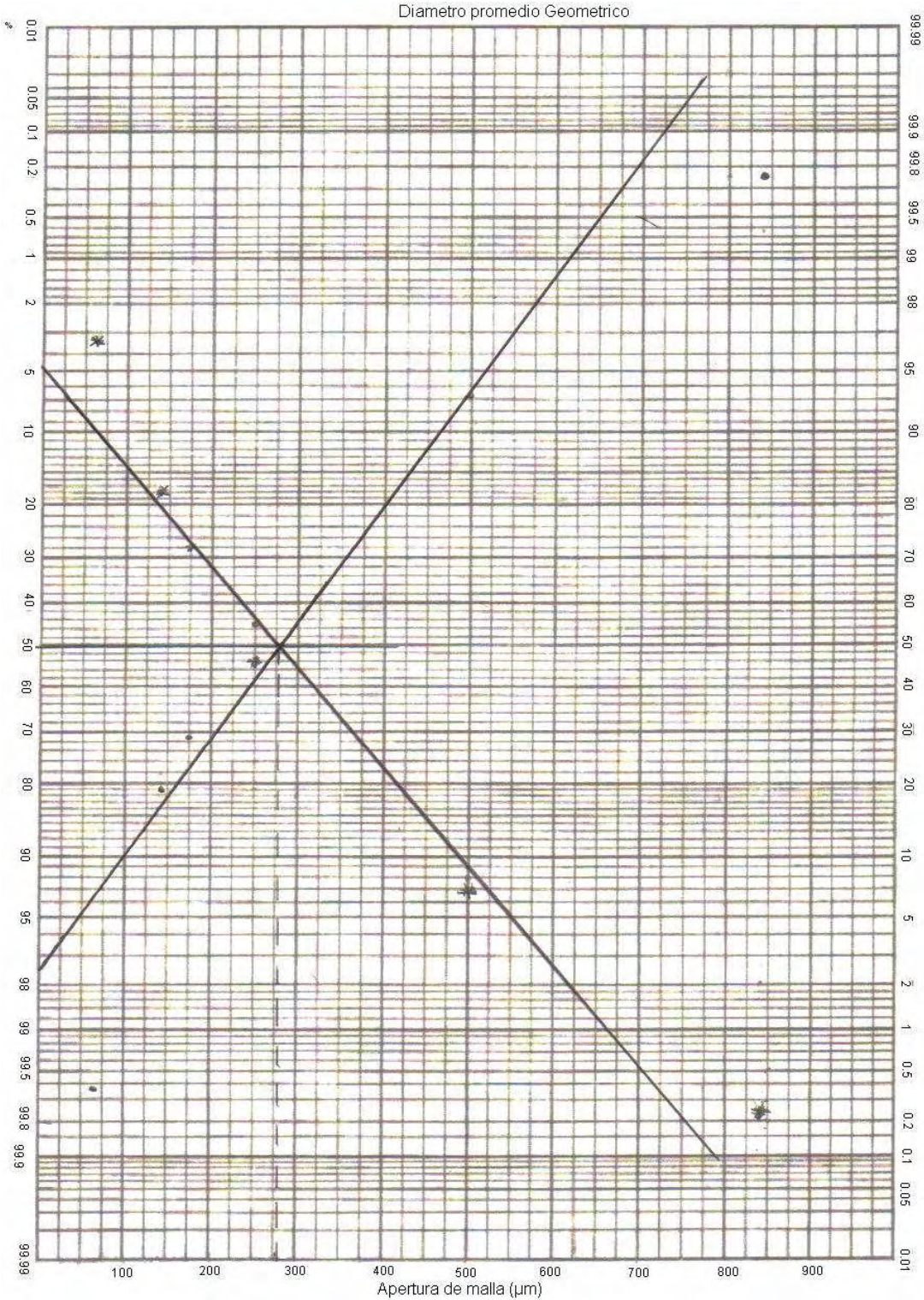
DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTICULA



9.1.1.2 Determinación del tamaño de partícula (método geométrico).

Apertura de malla (μm)	% Retenido	Diámetro promedio (%)		Tamaño promedio de partícula
		Arriba	Abajo	
840	0.24	0.24	99.77	280
500	6.54	6.77	93.23	
250	38.29	45.06	54.94	
177	26.08	71.14	28.86	
149	9.98	81.13	18.87	
74	15.20	96.33	3.66	
	3.66			

9.1.1.3 Grafica de diámetro promedio geométrico



9.1.1.4. Densidad Aparente (δ_{apa}), Densidad Compactada (δ_{comp}), Índice de compresibilidad (% C)

Muestra (g)	Volumen inicial (ml)	Volumen Constante (ml)	δ_{apa}	δ_{comp}	% C
19.7	50	44	0.394	0.4477	11.99
19.4	50	45	0.388	0.4311	9.99
19.5	50	45	0.390	0.4330	9.93
Promedio			0.3906	0.4373	10.63

9.1.1.5. Densidad verdadera (δ_v).

Tableta #	Peso (Kg/cm ²)	Altura (cm ²)	Masa (g)	Volumen (ml)	δ_v (g/cm ³)
1	140	0.396	0.604	0.5419	1.1145
2	140	0.396	0.601	0.5419	1.1090
3	140	0.396	0.600	0.5419	1.1072
Promedio					1.1105

9.1.1.6. Porosidad del polvo, Porosidad total, Porosidad Intraparticular y Porosidad Interparticular.

9.1.1.6.1. Porosidad del polvo

# Determinaciones	Densidad compactada	Densidad aparente	Porosidad del polvo
1	0.4470	0.394	11.8568
2	0.4311	0.388	9.9970
3	0.4330	0.390	9.9307
Promedio			10.59

9.1.1.6.2 Porosidad Total

# Determinaciones	Densidad verdadera	Densidad aparente	Porosidad total
1	1.1145	0.394	64.64
2	1.1090	0.388	65.01
3	1.1072	0.390	64.77
Promedio			64.80

9.1.1.6.3 Porosidad Intraparticular

# Determinaciones	Densidad verdadera	Densidad compactada	Porosidad intraparticular
1	1.1145	0.4470	59.82
2	1.1090	0.4311	61.14
3	1.1072	0.4330	60.89
Promedio			60.61

9.1.1.6.4. Porosidad Interparticular

# Determinaciones	Porosidad total	Porosidad intraparticular	Porosidad interparticular
1	64.64	59.82	4.82
2	65.01	61.14	3.87
3	64.77	60.89	3.88
Promedio			4.19

9.1.1.7. Velocidad de Flujo Dinámico

# Determinaciones	Masa (g)	Tiempo (seg)	Velocidad de flujo (g/seg)
1	24.9	3.0	8.3
2	25.0	3.2	7.8
3	24.8	3.0	8.2
Promedio			8.1

9.1.1.8 Angulo de reposo

# Determinaciones	Masa polvo (g)	Angulo 1	Angulo 2	Angulo 3	Promedio
1	50	50.7	50.9	50.9	50.8
2	50	50.9	50.7	50.7	50.86
3	50	50.9	50.8	50.8	50.86
Promedio					50.84

9.1.2 RESULTADOS DE LOS COMPRIMIDOS OBTENIDOS POR COMPRESION DIRECTA

IBUPROFENO-90

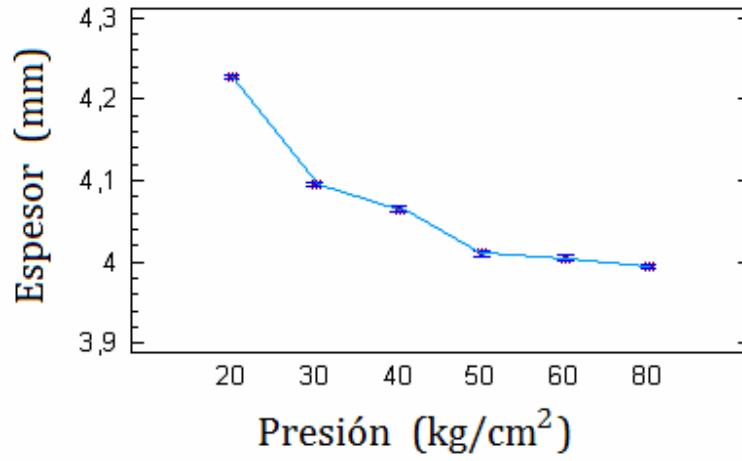
Activo	Presión (Kg/cm ²)	ESPESOR (mm)								
IBUPROFENO-90	827.1	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.24	4.22
		4.22	4.24	4.24	4.24	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
		4.22	4.24	4.24	4.22	4.24	4.24	4.24	4.22	4.24
	1241.56	4.08	4.08	4.08	4.08	4.08	4.08	4.1	4.12	4.10
		4.08	4.10	4.08	4.10	4.10	4.10	4.1	4.08	4.12
		4.1	4.12	4.10	4.10	4.10	4.10	4.12	4.08	4.10
	1655.45	4.06	4.08	4.06	4.06	4.06	4.06	4.08	4.04	4.08
		4.06	4.06	4.06	4.06	4.06	4.06	4.08	4.08	4.06
		4.08	4.08	4.06	4.06	4.04	4.06	4.08	4.06	4.08
	2039.28	4	4.02	4.02	4.02	4.00	4.02	4.00	4.00	4.02
		4.02	4.02	4.02	4.00	4.00	4.02	4.00	4.00	4.02
		4.02	4.02	4.02	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.02
	2483.13	4.00	4.00	4.02	4.00	4.02	4.00	4.02	4.00	4.00
		4.00	4.00	4.02	4.00	4.02	4.00	4.00	4.00	3.98
		4.00	4.02	4.00	4.02	4.02	4.00	4.00	4.00	3.98
	3310.84	4.00	4.00	4.00	3.98	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
		4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	3.98	3.98	3.98
		4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	3.98	3.98	3.98

Presión (MPa)	Descripción	Peso \bar{x} (g)	Espesor \bar{x} (mm)	Diámetro (mm)	Dureza \bar{x} (kp)	Tiempo de desintegración	Friabilidad \bar{x} %	
81.11	Tabletas de color blanco redondas	0.606	4.22	13.2	16.71	19min,19seg	0.89	
121.67		0.604	4.09		17.76	60min	0.80	
162.23		0.603	4.06		18.12	60min	0.68	
202.79		0.604	4.01		18.83	60min	0.51	
243.34		0.602	4.00		18.97	60min	0.40	
324.46		0.603	3.99		20.02	60min	0.48	
567.81*		0.603*	3.96*					

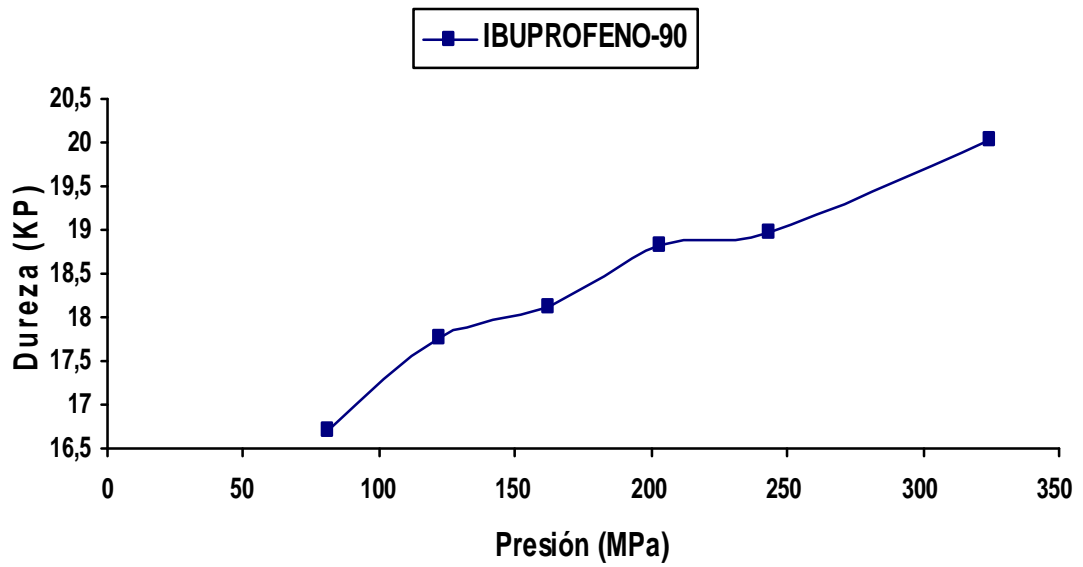
*A partir de estos resultados se obtuvo la densidad verdadera (δ_v)

$$\delta_v = 1.1105 \text{ g/cm}^3$$

Variación del espesor Ibuprofeno-90



RESITENCIA A LA RUPTURA



9.1.3 ANDEVA (Análisis de varianza) del espesor

Numero de observaciones: 167

Numero de niveles: 7

Fuentes de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F0	P0
Entre grupos	6	1.04722	0.209444	165.82	0.000
Dentro de grupos	156	0.0197037	0.000126306		
total	162	1.06692			

La tabla andeva descompone la varianza del espesor en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de los grupos. **F0**, que en este caso es igual a 165.82, es el coeficiente de estimación entre grupos y la estimación dentro de los grupos. Puesto que **P0** valor de la prueba **F** es inferior a 0,05 hay diferencia estadísticamente significativa entre los espesores medias de un nivel de presión a otro para un nivel de confianza del 95%.

Presión (Kg/cm ²)	Tabletas frecuencia	Máximo (mm)	Mínimo (mm)	
20	827.1	27	4.2304	4.2243
30	1241.56	27	4.0985	4.0925
40	1655.45	27	4.0682	4.0621
50	2039.28	27	4.0133	4.0073
60	2483.12	27	4.0082	4.0021
80	3310.84	27	3.9978	3.9917

Esta tabla muestra los intervalos superiores e inferiores de cada una de las frecuencias de cada nivel de presión.

Método: LSD al 95%			
Presión (Kg/cm²)	Nº de datos	Media	Grupo homogéneo
827.1	5	3.96	X
1241.56	27	3.998	X
1655.45	27	4.0052	X
2039.28	27	4.0104	X
2483.12	27	4.0652	X
3310.84	27	4.0956	X
181.11	27	4.2274	X

Los intervalos mostrados actualmente se basan en el procedimiento de las menores diferencias significativas de Fisher (LSD). Se constituye si dos medias son iguales, sus intervalos es solo para 95% de veces. La prueba de rangos múltiples estos intervalos se utiliza para determinar las medias que son significativamente diferentes una con otra. A partir de la presión 1655.45Kg/cm² comienza haber diferencia.

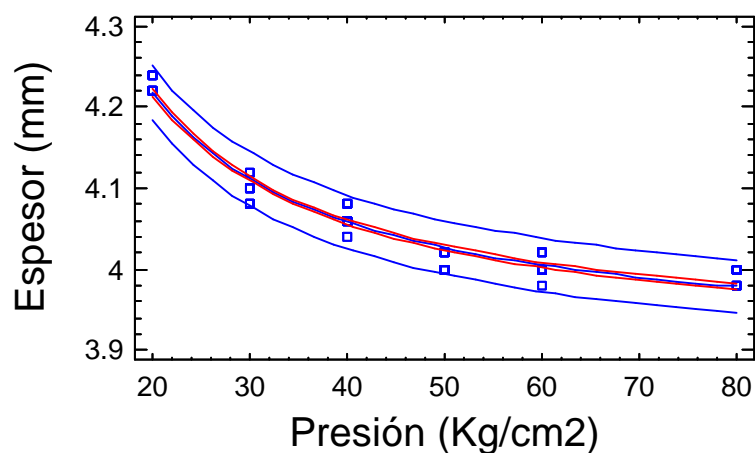
9.1.4. RESULTADOS APLICADO AL MODELO MATEMATICO

9.1.4.1 Modelo empírico Ibuprofeno-90

$$h = 3.8994 + 6.3617 \ 1/P$$

En donde, P es la presión ejercida y h es el espesor de la tableta

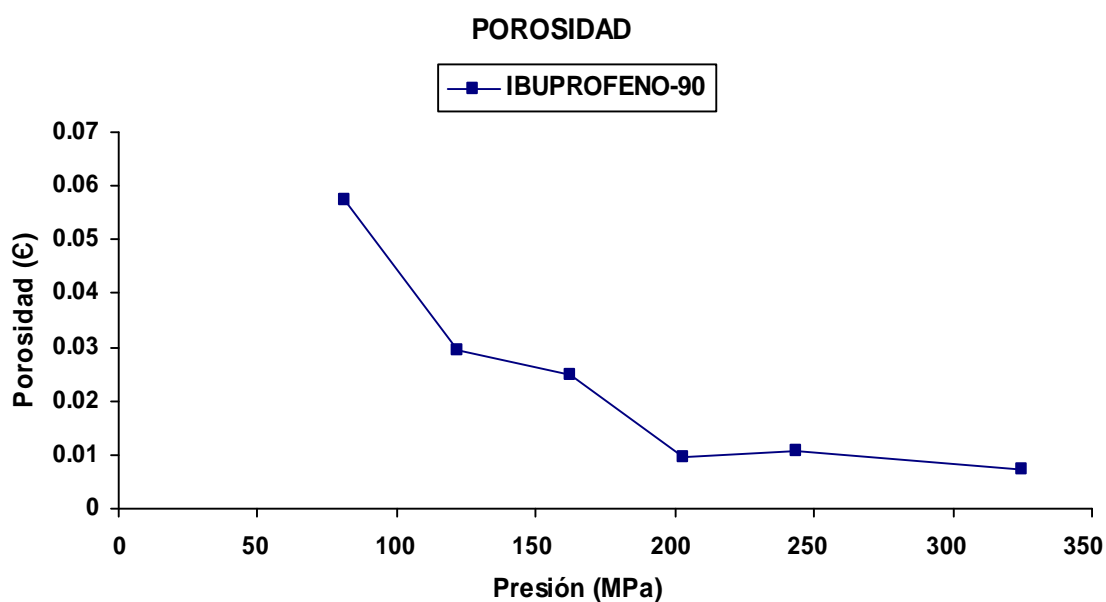
Modelo empírico (Ibuprofeno-90)



IBUPROFENO-90	
ECUACION	$h = a + b/P$
PENDIENTE (b)	6.3617
ORDENADA (a)	3.8994
R^2	0.9789

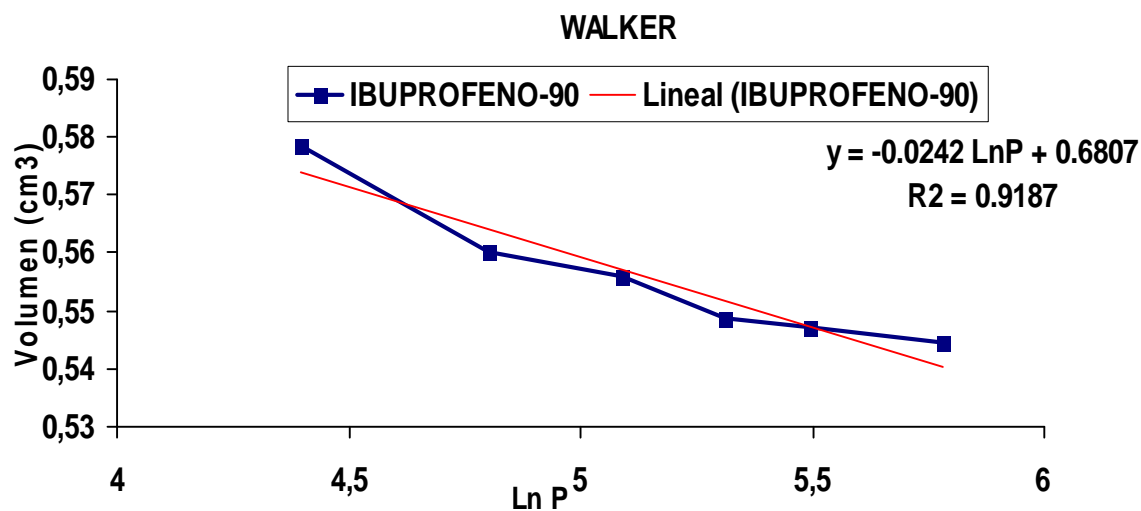
9.1.4.2 Porosidad de las tabletas

Tabla de porosidad de tabletas de Ibuprofeno-90					
Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	Masa \bar{x} (g)	Espesor \bar{x} (mm)	D _{REAL}	Porosidad (ϵ)
827.71	81.11	0.606	4.22	0.9425	0.0575
1241.56	121.67	0.604	4.04	0.9707	0.0292
2069.27	162.23	0.603	4.06	0.9761	0.0239
2483.13	202.79	0.604	4.01	0.9907	0.0095
3310.84	243.34	0.602	4.00	0.9891	0.0108
3310.84	343.34	0.603	3.99	0.9892	0.0108
5793.97	567.81	0.603	3.96	0.9932	0.0071



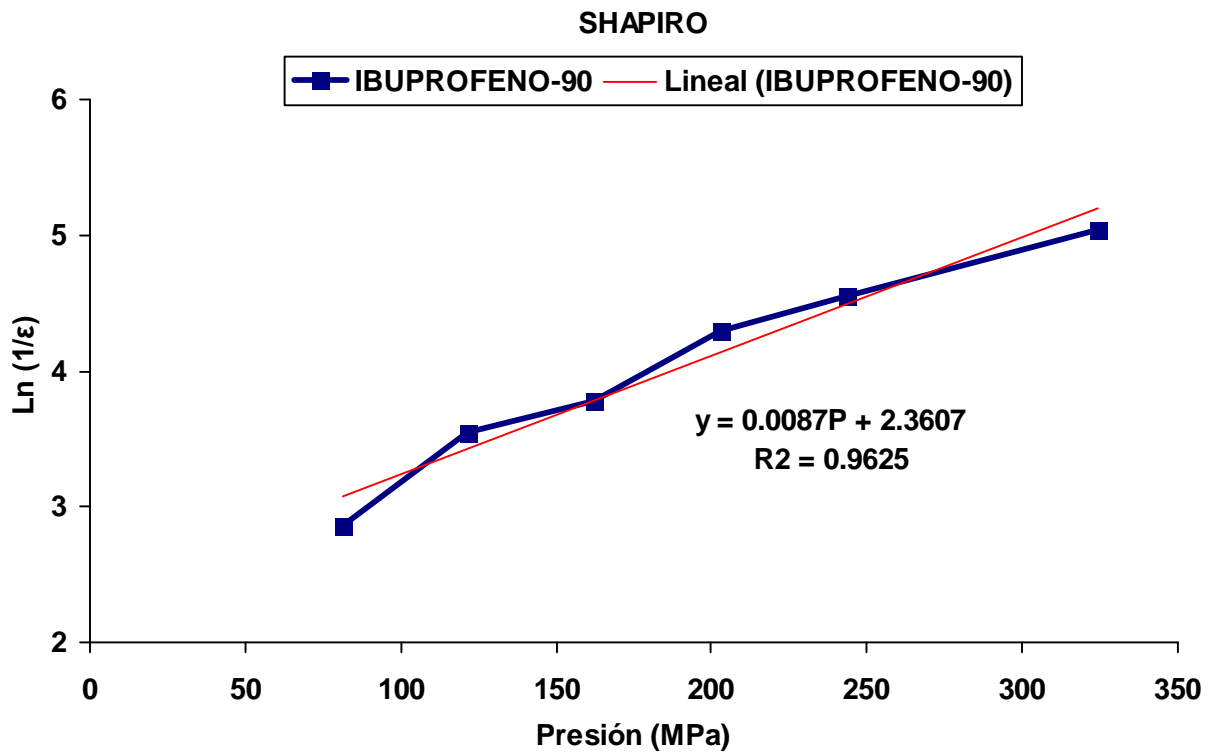
9.1.4.3. Modelo de Walker

Modelo de Walter Ibuprofeno-90				
Presión (Kg/cm2)	Presión (MPa)	Ln P	Altura \bar{x} (mm)	Volumen (cm ³)
827.71	81.11	4.3959	4.22	0.5786
1241.56	121.67	4.803	4.09	0.5603
2069.27	162.23	5.089	4.06	0.5561
2483.13	202.79	5.3121	4.01	0.5487
3310.84	243.34	5.4944	4.00	0.5471
3310.84	343.34	5.7822	3.99	0.5446



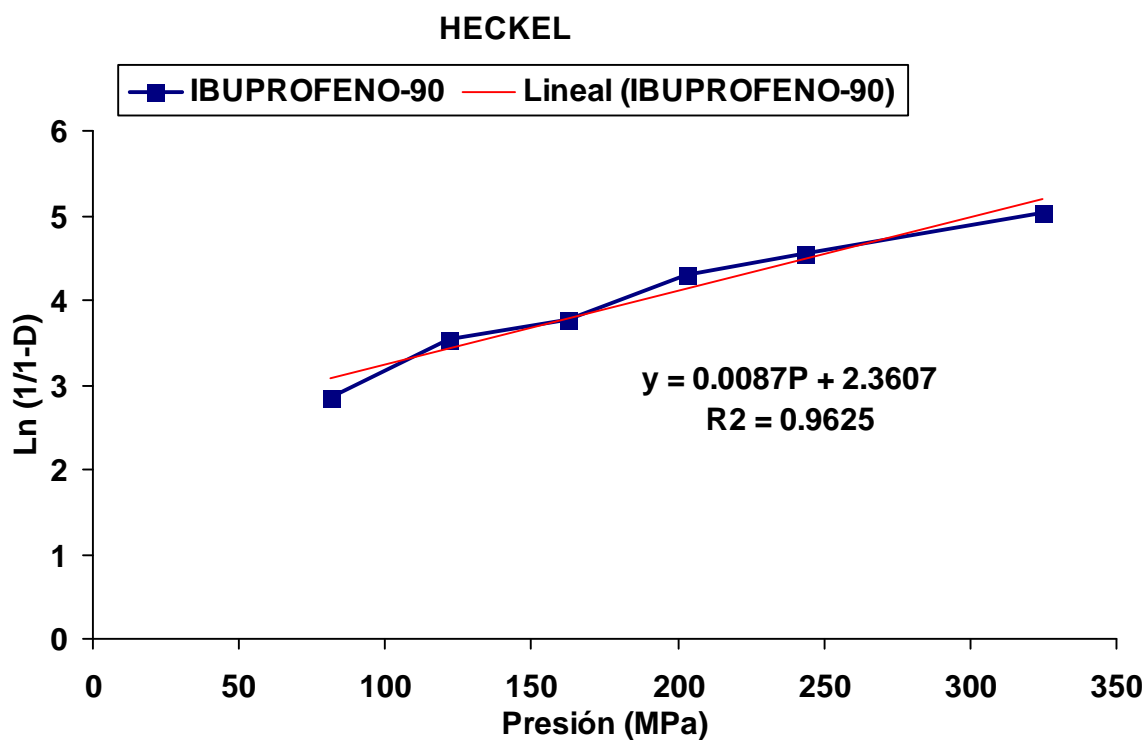
9.1.4.4. Modelo de Shapiro

Modelo de Shapiro Ibuprofeno- 90				
Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	Porosidad $\epsilon = 1 - (\delta_{apa} - \delta_v)$	1/ ϵ	Ln 1/ ϵ
827.71	81.11	0.0575	17.5007	2.8589
1241.56	121.67	0.0293	35.3515	3.5476
2069.27	162.23	0.0249	42.8189	3.7782
2483.13	202.79	0.0095	174.7444	4.2972
3310.84	243.34	0.0108	97.7313	4.5526
3310.84	343.34	0.0071	178.8156	5.0444



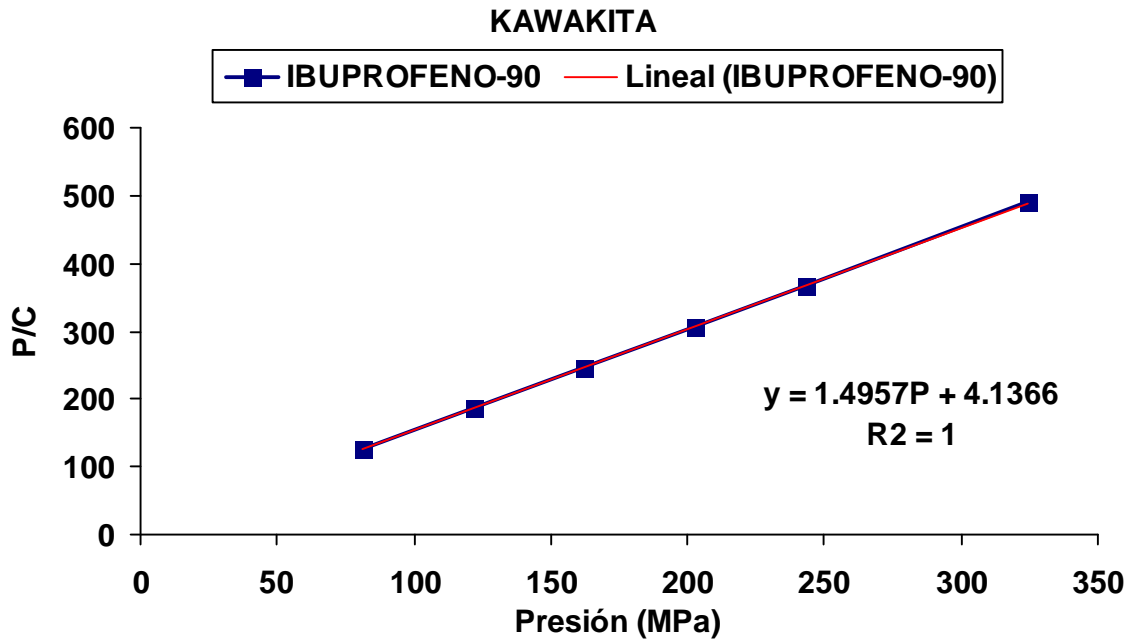
9.1.4.5 Modelo de Heckel

Modelo de Heckel Ibuprofeno-90				
Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	1-D	1/1-D	Ln (1/1-D)
827.71	81.11	0.0575	17.5007	2.8589
1241.56	121.67	0.0293	35.3515	3.5476
2069.27	162.23	0.0249	42.8189	3.7782
2483.13	202.79	0.0095	174.7444	4.2972
3310.84	243.34	0.0108	97.7313	4.5526
3310.84	343.34	0.0071	178.8156	5.0444



9.1.4.6 Modelo de Kawakita

Modelo de Kawakita Ibuprofeno-90			
Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	C $C = V_0 - V_n/V_0$	P/C
827.71	81.11	0.64428	125.90
1241.56	121.67	0.6546	185.86
2069.27	162.23	0.66565	247.11
2483.13	202.79	0.6615	306.52
3310.84	243.34	0.6611	368.09
3310.84	343.34	0.6624	489.81



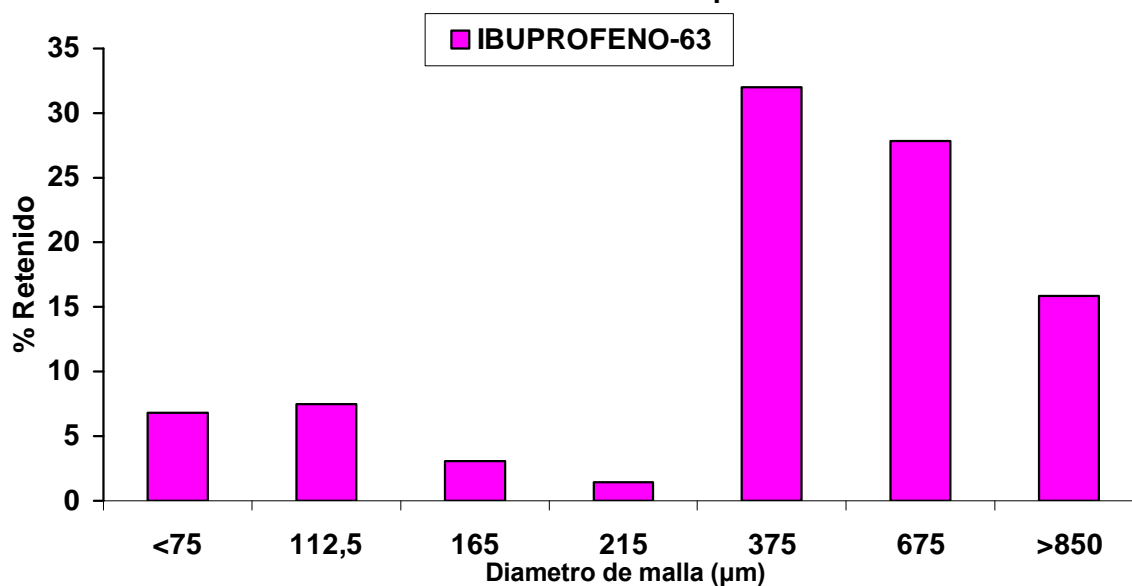
ANEXO 9.2

9.2.1 PRUEBAS REOLOGICAS DE IBUPROFENO-63

9.2.1.1 Distribución de tamaño de partícula

Numero de tamiz	Apertura de malla (μm)	Corte de malla (μm)	Masa retenida (w_i) (g)	% Retenido
20	840	>840	11.9	16.97
35	500	670	20.9	29.81
60	250	373	24	34.23
80	177	213.5	1.1	1.56
100	149	163	2.3	3.28
200	74	111.5	5.6	7.98
Base		<74	5.1	7.27
			Σ 70.9	

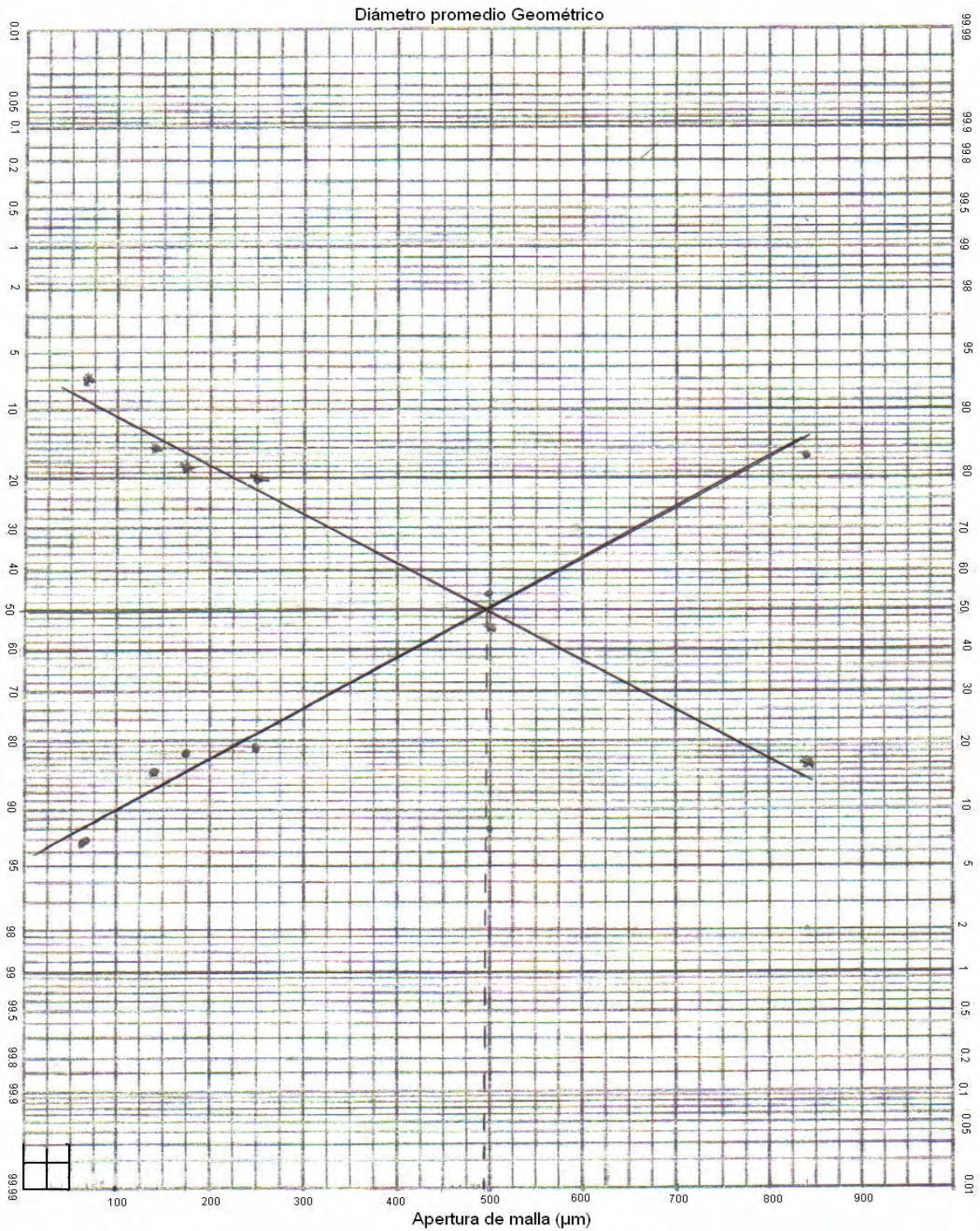
Distribución del tamaño de partícula



9.2.1.2 Determinación del tamaño de partícula (método geométrico).

Apertura de malla (μm)	% Retenido	Diámetro promedio (%)		Tamaño promedio de partícula
		Arriba	Abajo	
840	16.97	16.97	84.13	495
500	29.81	46.78	54.32	
250	34.23	81.01	20.09	
177	1.56	82.57	18.53	
149	3.28	85.85	15.25	
74	7.98	93.83	7.27	
	7.27			

9.2.1.3 Grafica de diámetro promedio geométrico.



9.2.1.4. Densidad Aparente (δ_{apa}), Densidad Compactada (δ_{comp}), Índice de compresibilidad (% C)

Muestra (g)	Volumen inicial (ml)	Volumen Constante (ml)	δ_{apa}	δ_{comp}	% C
19.7	50	46	0.512	0.5565	7.9964
19.4	50	46	0.510	0.5543	7.9906
19.5	50	46	0.510	0.5543	7.9906
Promedio			0.5106	0.5550	7.9925

9.2.1.5. Densidad verdadera (δ_v).

Tableta #	Peso (Kg/cm ²)	Altura (mm)	Masa (g)	Volumen (ml)	δ_v (g/cm ³)
1	140	3.72	0.600	0.5106	1.1750
2	140	3.74	0.603	0.5133	1.1747
3	140	3.72	0.600	0.5106	1.1751
δ_v Promedio					1.1749

9.2.1.6. Porosidad del polvo, Porosidad total, Porosidad Intraparticular y Porosidad Interparticular.

9.2.1.6.1 Porosidad del polvo.

# Determinaciones	Densidad compactada	Densidad aparente	Porosidad del polvo
1	0.5565	0.512	7.9964
2	0.5543	0.510	7.9920
3	0.5543	0.510	7.9920
Promedio			7.9934

9.2.1.6.2 Porosidad total

# Determinaciones	Densidad verdadera	Densidad aparente	Porosidad total
1	1.1750	0.512	56.4255
2	1.1747	0.510	56.5846
3	1.1751	0.510	56.5999
Promedio			56.5366

9.2.1.6.3. Porosidad Intraparticular

# Determinaciones	Densidad verdadera	Densidad compactada	Porosidad intraparticular
1	1.1750	0.5565	52.6382
2	1.1747	0.5543	52.7794
3	1.1751	0.5543	52.8295
Promedio			52.7490

9.2.1.6.4. Porosidad Interparticular

# Determinaciones	Porosidad total	Porosidad Intraparticular	Porosidad Interparticular
1	56.4255	52.6382	3.7873
2	56.5846	52.7794	3.8052
3	56.5999	52.8295	3.7704
Promedio			3.7876

9.2.1.7. Velocidad de Flujo Dinámico

# Determinaciones	Masa (g)	Tiempo (seg)	Velocidad de flujo (g/seg)
1	24.9	3.9	6.38
2	24.9	4.0	6.22
3	24.5	4.2	5.83
Promedio	24.8	4.01	6.17

9.2.1.8 Angulo de reposo

# Determinaciones	Masa polvo (g)	Angulo 1	Angulo 2	Angulo 3	Promedio
1	50	60.2	60.3	60.3	60.3
2	50	60.5	60.5	60.5	60.5
3	50	60.4	60.4	60.4	60.4
Promedio					60.4

9.2.2 RESULTADOS DE LOS COMPRIMIDOS OBTENIDOS POR COMPRESION DIRECTA

IBUPROFENO-63

Activo	Presión (Kg/cm ²)	Espesor (mm)								
Ibuprofeno-63	827.71	4.20	4.24	4.20	4.24	4.24	4.20	4.20	4.20	4.20
		4.20	3.94	4.20	4.20	4.20	4.24	4.24	4.24	3.94
		3.94	4.00	3.94	4.22	4.20	4.20	4.24	4.24	4.00
	1241.56	3.84	3.94	3.92	3.84	3.86	3.84	3.86	3.88	3.94
		3.92	3.84	3.92	3.92	3.88	3.84	3.92	3.88	3.84
		3.88	3.86	3.84	3.94	3.94	3.84	3.86	3.94	3.84
	1655.45	3.92	3.84	3.92	3.84	3.82	3.92	3.92	3.82	3.82
		3.92	3.84	3.84	3.84	3.82	3.82	3.82	3.92	3.82
		3.92	3.84	3.84	3.84	3.86	3.84	3.92	3.82	3.82
	2069.28	3.86	3.84	3.86	3.82	3.84	3.78	3.78	3.82	3.78
		3.78	3.82	3.86	3.82	3.78	3.78	3.78	3.82	3.82
		3.78	3.82	3.82	3.82	3.84	3.84	3.78	3.78	3.84
	2483.13	3.82	3.84	3.84	3.74	3.76	3.82	3.74	3.74	3.82
		3.82	3.82	3.82	3.82	3.74	3.82	3.74	3.82	3.82
		3.82	3.82	3.74	3.76	3.82	3.82	3.82	3.74	3.82
	3310.84	3.82	3.82	3.82	3.82	3.74	3.82	3.74	3.82	3.82
		3.82	3.72	3.74	3.82	3.82	3.82	3.82	3.82	3.74
		3.82	3.82	3.84	3.82	3.82	3.74	3.82	3.82	3.82

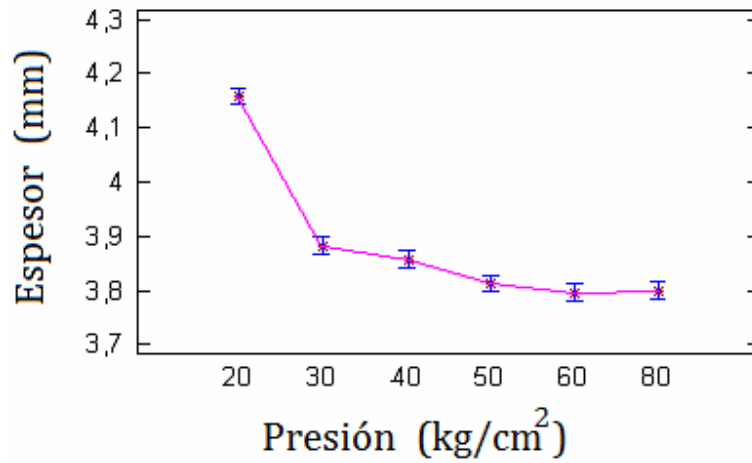
9.2.2.1 Tabla de resultados. Descripción, masa, espesor, diámetro, resistencia a la ruptura, tiempo de desintegración y friabilidad.

Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	Descripción	Masa \bar{x} (g)	Espesor \bar{x} (mm)	Diámetro (mm)	Dureza \bar{x} (kp)	Tiempo de desintegración	Friabilidad \bar{x} (%)
827.71	81.11	Tabletas de color blanco redondas	0.604	4.16	13.2	12.98	1min 22seg	0.54
1241.56	121.67		0.606	3.88		17.54	3min 30seg	0.35
2069.27	162.23		0.606	3.86		17.87	6min 35seg	0.38
2483.13	202.79		0.605	3.81		19.56	7min 30seg	0.46
3310.84	243.34		0.606	3.80		19.52	8min 10seg	0.43
3310.84	343.34		0.607	3.80		21.16	9min 50seg	0.48
5793.97*	567.81*		0.605	3.80*				
			*					

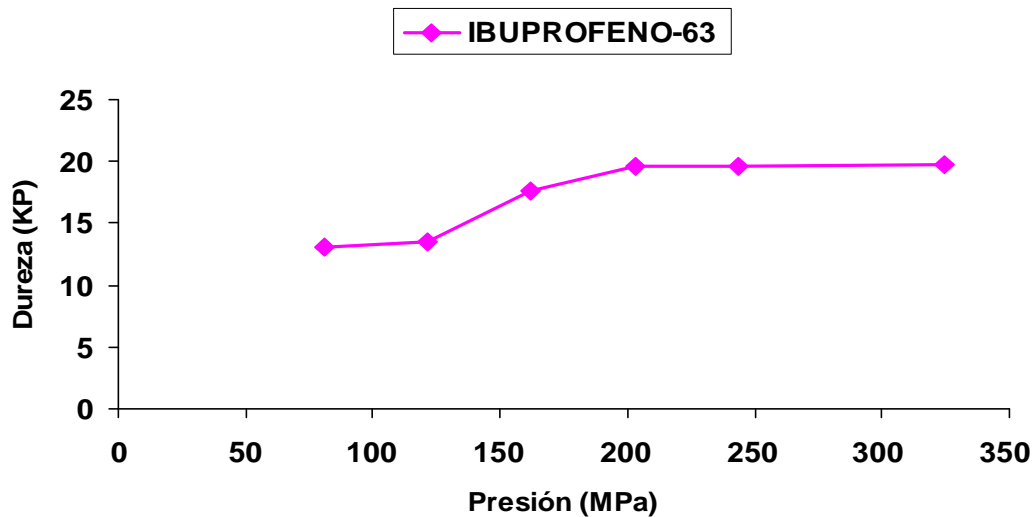
*A partir de estos resultados se obtuvo la densidad verdadera ($\bar{\delta}_V$)

$$\bar{\delta}_V = 1.1747 \text{ g/cm}^3$$

Variación del espesor Ibuprofeno-63



RESISTENCIA A LA RUPTURA



9.2.3 ANDEVA (Análisis de varianza) del espesor

Numero de observaciones: 167

Numero de niveles: 7

Fuentes de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F0	P0
Entre grupos	6	2.60445	0.520889	162.21	0.000
Dentro de grupos	157	0.50414	0.003211		
total	162	3.10859			

La tabla andeva descompone la varianza del espesor en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de los grupos. **F₀**, que en este caso es igual a 162.21, es el coeficiente de estimación entre grupos y la estimación dentro de los grupos. Puesto que **P₀** valor de la prueba **F** es inferior a 0,05 hay diferencia estadísticamente significativa entre los espesores medias de un nivel de presión a otro para un nivel de confianza del 95%.

9.2.3.1. Tabla de límite superior y límite inferior

Presión (Kg/cm ²)		Máximo (mm)	Mínimo (mm)
827.71	20	4.1744	4.1440
1241.56	30	3.8974	3.8669
2069.27	40	3.8730	3.8425
2483.13	50	3.8285	3.7981
3310.84	60	3.81115	3.7810
3310.84	80	3.8149	3.7850

Esta tabla muestra los intervalos superiores y inferiores de cada una de las frecuencias de cada nivel de presión.

9.2.3.1. Tabla de grupos homogéneos

Método: LSD al 95%			
Presión (MPa)	Nº de datos	Media	Grupo homogéneo
	5	3.72	X
827.71	27	3.766	X
1241.56	27	3.8	X
2069.27	27	3.813	X
2483.13	27	3.857	X
3310.84	27	3.882	X
3310.84	27	4.159	X

Los intervalos mostrados actualmente se basan en el procedimiento de las menores diferencias significativas de Fisher (LSD). Se constituye si dos medias son iguales, sus intervalos es solo para 95% de veces. La prueba de rangos múltiples estos intervalos se utiliza para determinar las medias que son significativamente diferentes una con otra. A partir de la presión 2483.13Kg/cm² comienza haber diferencia.

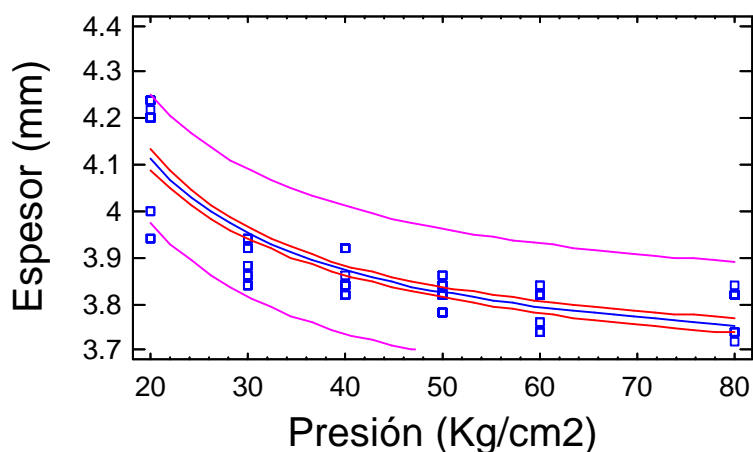
9.2.4. MODELOS MATEMATICO PARA IBUPROFENO-63

9.2.4.1 Modelo empírico.

$$h = 3.63345 + 9.58678 \ 1/P$$

En donde, P es la presión ejercida y h es la altura de la tableta.

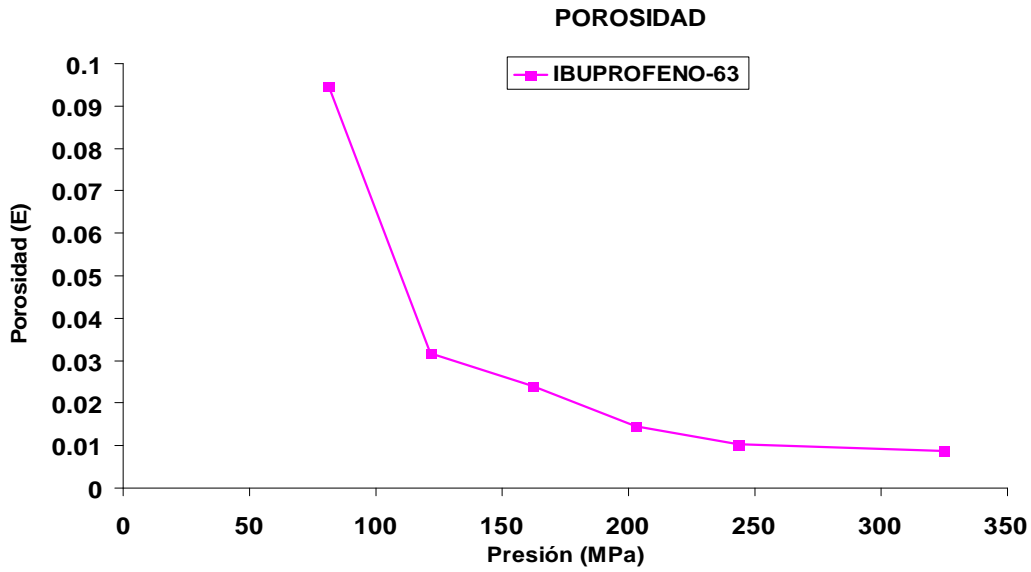
Modelo empírico (ibuprofeno-63)



IBUPROFENO-63	
ECUACION	$h = a + b/P$
PENDIENTE (b)	9.58678
ORDENADA (a)	3.63345
R^2	0.8675

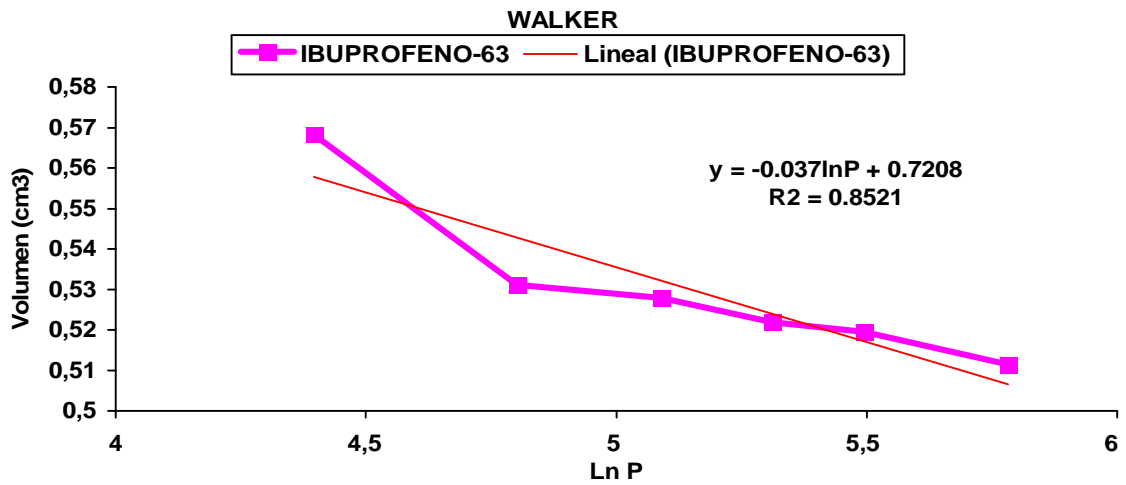
9.2.4.2 Porosidad de las tabletas

Tabla de Porosidad de Tabletts de Ibuprofeno-63					
Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	Masa (g)	Altura (cm ²)	D real	Porosidad (ε)
827.71	81.11	0.6045	0.4148	0.9027	0.0946
1241.56	121.67	0.6057	0.3884	0.9687	0.0317
1655.45	162.23	0.6061	0.3855	0.9753	0.0239
2069.27	202.79	0.6051	0.3811	0.9850	0.0146
2483.13	243.46	0.6066	0.3796	0.9904	0.0103
3310.84	324.46	0.6051	0.3796	0.9911	0.0087



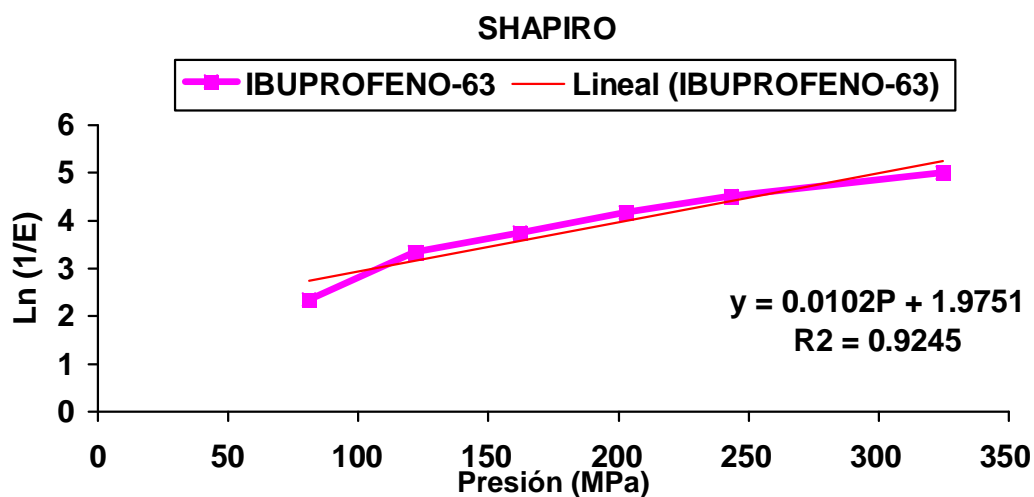
9.2.4.3 Modelo de Walker

Modelo de Walker Ibuprofeno-63				
Presión (KG/cm²)	Presión (Mpa)	Ln P	Altura (mm)	Volumen (cm³)
827.71	81.11	4.3929	4.159	0.5682
1241.56	211.67	4.8013	3.881	0.5311
1655.45	162.23	5.089	3.858	0.5279
2069.27	202.79	5.3121	3.813	0.5218
2483.13	243.34	5.4944	3.796	0.5194
3310.84	324.46	5.7822	3.799	0.5114



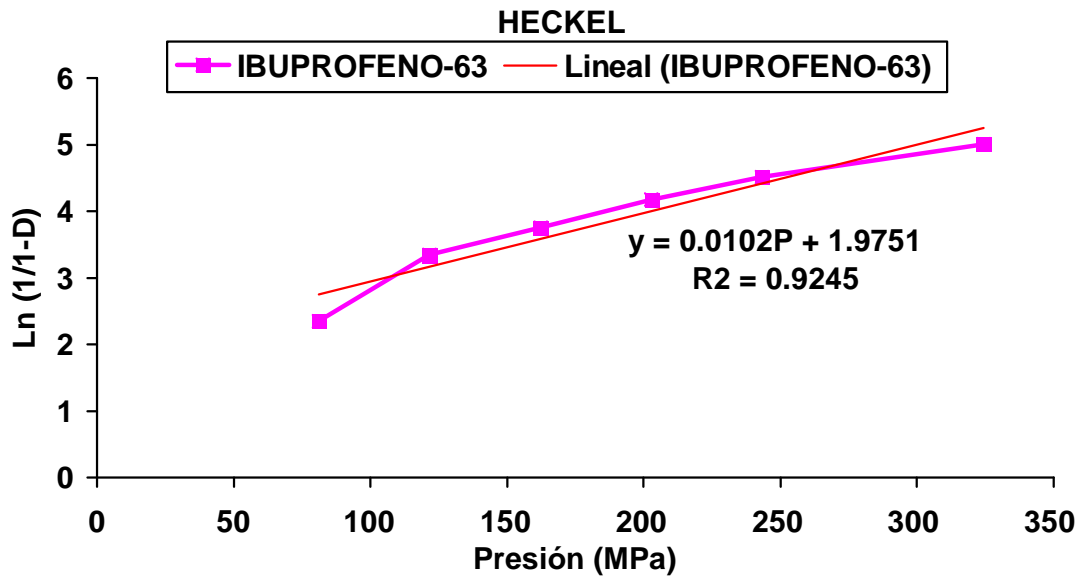
9.2.4.4 Modelo de Shapiro

Modelo de Shapiro Ibuprofeno-63				
Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	Porosidad (ε)	1/ε	LN (1/ε)
827.71	81.115	0.0973	11.085	2.3512
1241.56	121.67	0.0313	34.063	3.3465
1655.56	162.23	0.0247	45.0961	3.7531
2069.27	202.79	0.0149	71.8997	4.1800
2483.13	243.34	0.0098	272.1456	4.5129
3310.84	324.46	0.0093	291.4320	5.0011



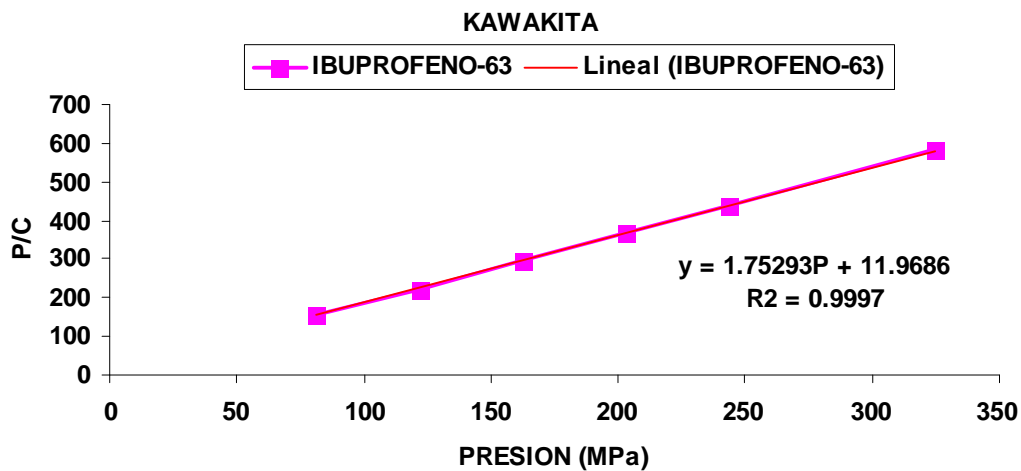
9.2.4.5 Modelo de Heckel

Modelo de Heckel Ibuprofeno-63				
Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	1-D	1/1-D	LN (1/1-D)
827.71	81.115	0.0973	11.085	2.3512
1241.56	121.67	0.0313	34.063	3.3465
1655.56	162.23	0.0247	45.0961	3.7531
2069.27	202.79	0.0149	71.899	4.1800
2483.13	243.34	0.0098	272.145	4.5129
3310.84	324.46	0.0093	291.432	5.0011



9.2.4.6 Modelo de Kawakita

Modelo de Kawakita Ibuprofeno-63			
Presión (Kg/cm2)	Presión (MPa)	C C = $V_0 - V_n / V_0$	P/C
827.71	81.11	0.51418	157.8575
1241.56	121.67	0.54609	222.8090
1655.45	162.23	0.5496	295.1453
2069.27	202.79	0.55399	366.0559
2483.13	243.46	0.55606	437.6284
3310.84	324.46	0.55670	582.8385

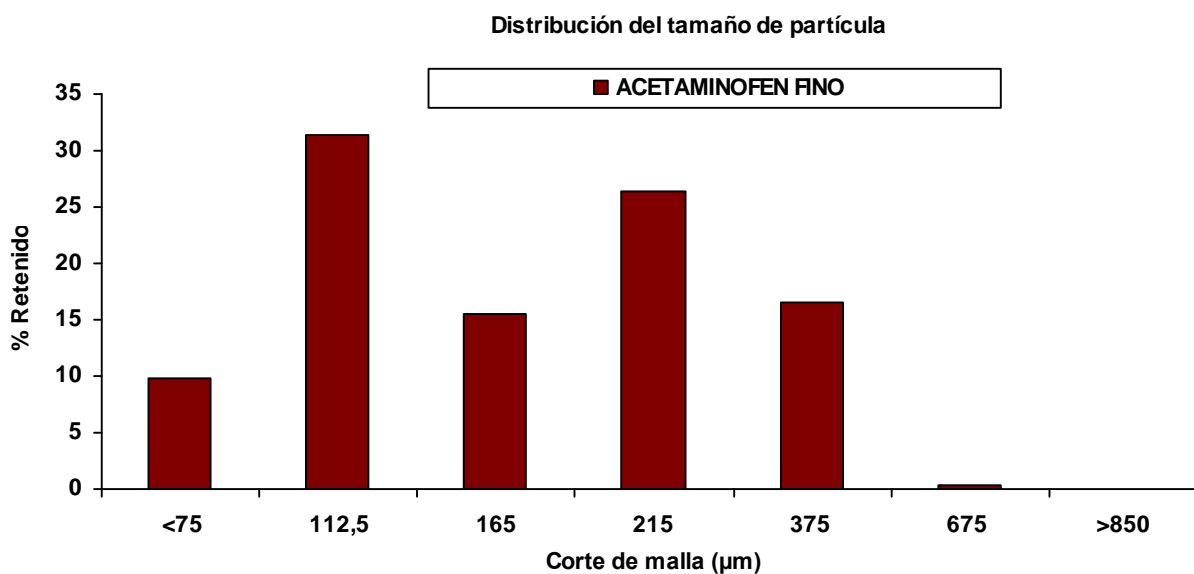


ANEXO 9.3

9.3.1 PRUEBAS REOLOGICAS ACETAMINOFEN FINO

9.3.1.1 Distribución de tamaño de partícula

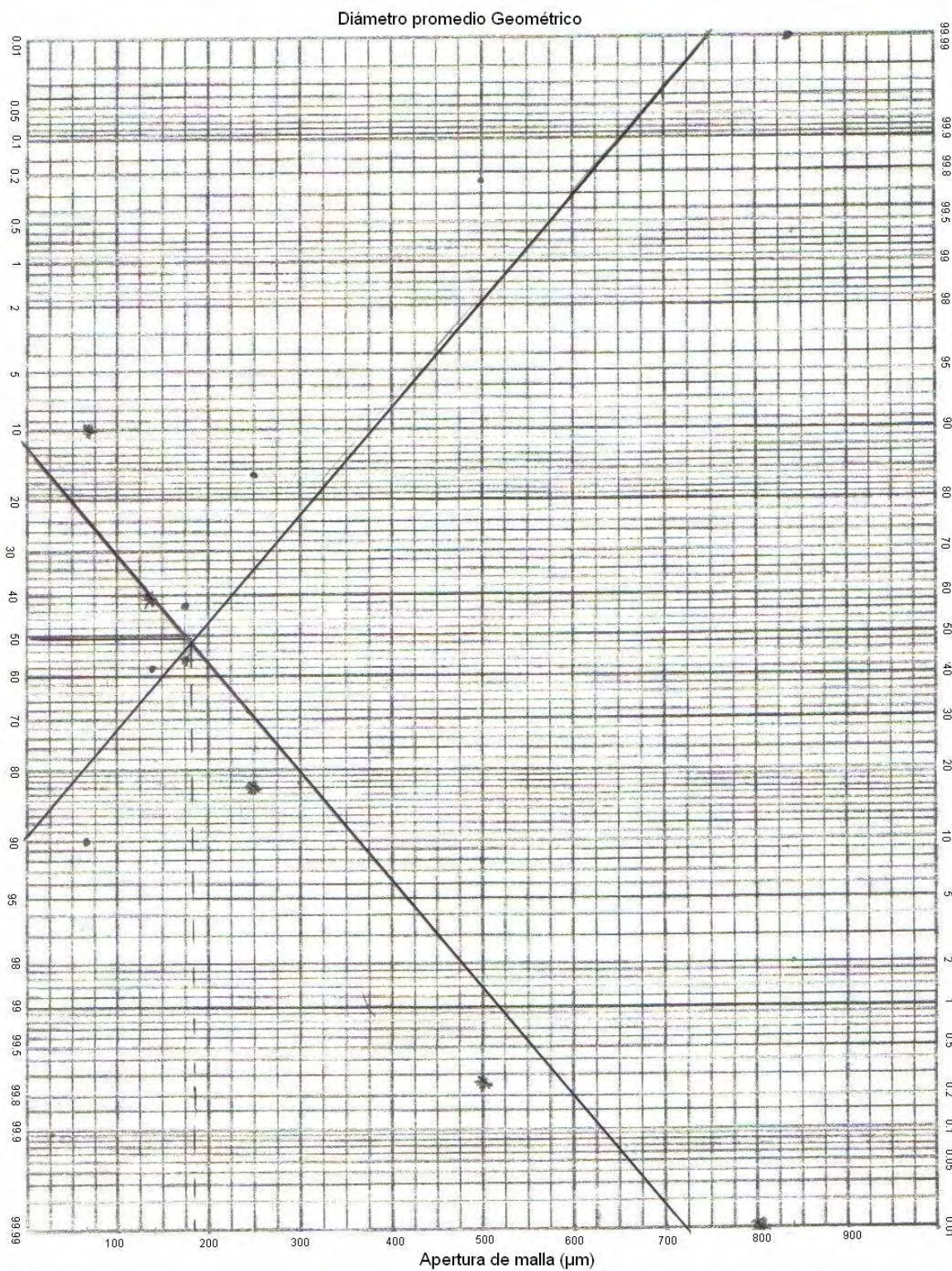
Numero de tamiz	Apertura de malla (μm)	Corte de Malla (μm)	Masa retenida (g) (w_i)	% Retenido
20	840	>840	0	0
35	500	670	0.2	0.26
60	250	373	12.4	16.53
80	177	213.5	19.8	26.39
100	149	163	11.7	15.59
200	74	111.5	23.5	31.32
Base		<74	7.41	9.87
			$\Sigma = 75$	



9.3.1.2 Determinación del tamaño de partícula

Apertura de malla (μm)	% Retenido	Diámetro promedio (%)		Tamaño promedio de partícula
		Arriba	Abajo	
840	0	0	99.96	180.0
500	0.26	0.26	99.7	
250	16.53	16.79	83.17	
177	26.39	43.18	56.78	
149	15.59	58.77	41.19	
74	31.32	90.09	9.87	
	9.87			

9.3.1.3 Grafica de diámetro promedio geométrico.



9.3.1.4 Densidad Aparente (δ_{apa}), Densidad Compactada (δ_{comp}), Índice de compresibilidad (% C)

Muestra (g)	Volumen inicial (ml)	Volumen Constante (ml)	δ_{apa}	δ_{comp}	% C
20.1	50	43	0.402	0.4674	13.99
20.5	50	43	0.410	0.4767	13.99
20.3	50	43	0.406	0.4720	13.98
Promedio			0.406	0.4720	13.98

9.3.1.5 Densidad verdadera (δ_v).

Tableta #	Peso (Kg/cm ²)	Altura (mm)	Masa (g)	Volumen (ml)	δ_v (g/cm ³)
1	140	4.0	0.657	0.5490	1.1962
3	140	4.0	0.655	0.5490	1.1930
4	140	4.0	0.654	0.5490	1.1912
δ_v Promedio					1.1936

9.3.1.6 Porosidad del polvo, Porosidad total, Porosidad Intraparticular y Porosidad Interparticular.

9.3.1.6.1 Porosidad del polvo.

# Determinaciones	Densidad compactada	Densidad aparente	Porosidad del polvo
1	0.4674	0.402	13.9922
2	0.4767	0.410	13.9920
3	0.4720	0.406	13.9830
Promedio			13.9890

9.3.1.6.2 Porosidad total.

# Determinaciones	Densidad verdadera	Densidad aparente	Porosidad total
1	1.1962	0.402	66.3935
2	1.1930	0.410	65.6328
3	1.1912	0.406	65.9167
Promedio			65.9810

9.3.1.6.3 Porosidad Intraparticular.

# Determinaciones	Densidad verdadera	Densidad compactada	Porosidad intraparticular
1	1.1962	0.4674	60.9262
2	1.1930	0.4767	60.0419
3	1.1912	0.4720	60.3760
Promedio			60.4480

9.3.1.6.4 Porosidad Interparticular

# Determinaciones	Porosidad total	Porosidad Intraparticular	Porosidad Interparticular
1	66.3935	60.9262	5.4673
2	65.6328	60.0419	5.5909
3	65.9167	60.3760	5.5407
Promedio			5.5329

9.3.1.7 Velocidad de Flujo Dinámico

# Determinaciones	Masa (g)	Tiempo (seg)	Velocidad de flujo (g/s)
1	24.9	2.0	12.45
2	24.9	2.0	12.45
3	24.9	2.0	12.24
Promedio		2.0	12.36

9.3.1.8 Angulo de reposo

# Determinaciones	Masa polvo (g)	Angulo 1	Angulo 2	Angulo 3	Promedio
1	50	45.0	46.0	45.0	45.3
2	50	45.0	46.0	46.0	45.6
3	50	45.0	44.0	46.0	44.7
Promedio					45.2

9.3.2 RESULTADOS DE LOS COMPRIMIDOS OBTENIDOS POR COMPRESION DIRECTA
ACETAMINOFEN FINO

Activo	Presión (Kg/cm ²)	Espesor(mm)								
Acetaminofen fino	827.71	4.52	4.5	4.5	4.52	4.52	4.52	4.5	4.52	4.54
		4.54	4.5	4.52	4.52	4.5	4.5	4.5	4.52	4.54
		4.52	4.5	4.52	4.52	4.52	4.5	4.5	4.52	4.52
	1241.56	4.38	4.4	4.4	4.4	4.38	4.4	4.38	4.38	4.42
		4.4	4.4	4.4	4.38	4.42	4.42	4.42	4.38	4.4
		4.4	4.4	4.4	4.38	4.42	4.4	4.4	4.4	4.4
	1655.45	4.22	4.2	4.2	4.2	4.2	4.22	4.2	4.2	4.2
		4.2	4.2	4.22	4.2	4.2	4.22	4.22	4.22	4.22
		4.2	4.2	4.2	4.2	4.22	4.22	4.22	4.2	4.22
	2069.28	4.2	4.2	4.18	4.16	4.2	4.18	4.2	4.2	4.2
		4.18	4.2	4.2	4.2	4.16	4.16	4.22	4.22	4.18
		4.18	4.2	4.18	4.22	4.2	4.2	4.22	4.2	4.2
	2483.13	4.12	4.12	4.1	4.1	4.12	4.1	4.12	4.1	4.06
		4.12	4.12	4.1	4.12	4.12	4.1	4.06	4.1	4.08
		4.12	4.08	4.12	4.1	4.1	4.1	4.08	4.12	4.1
	3310.84	4	4.06	4	4.02	4	4.02	4.02	4.02	4
		4.06	4.02	4	4.04	4.02	4	4.02	4	4.02
		4.06	4	4.06	4	4.02	4.02	4.02	4	4.02

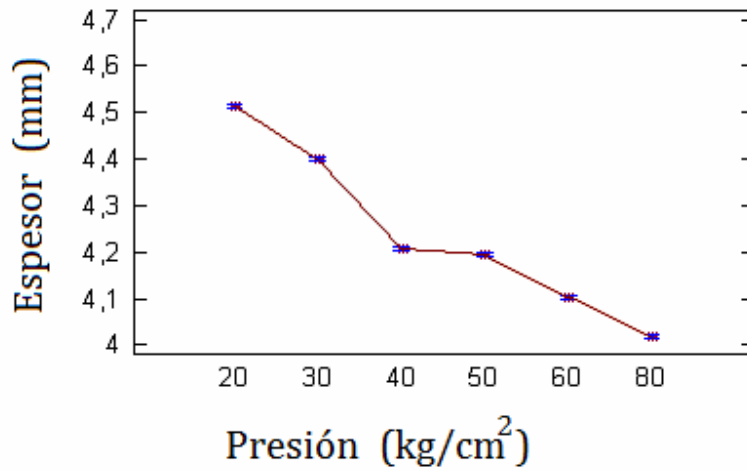
9.3.2.1. Tabla de resultados. Descripción, peso, espesor, diámetro, resistencia a la ruptura, tiempo de desintegración y friabilidad

Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	Descripción	Masa (g) \bar{x}	Espesor (mm) \bar{x}	Diámetro (mm)	Dureza (kp) \bar{x}	Tiempo de desintegración	Friabilidad (%) \bar{x}
827.71	81.11	Tabletas de color blanco redondas	0.6526	4.0514	13.2	5.38	38seg	3.2
1241.56	121.67		0.6527	4.3985		7.39	50seg	3.1
1655.45	162.23		0.6277	4.0208		10.05	1min,10seg	1.8
2069.27	202.79		0.6518	4.1940		11.19	1min,22seg	1.7
2483.13	243.34		0.6530	4.1029		11.27	2min,35seg	2.1
3310.84	324.46		0.6535	4.0192		11.56	3min, 35seg	1.2
5793.97*	567.8*		0.656*	4*				

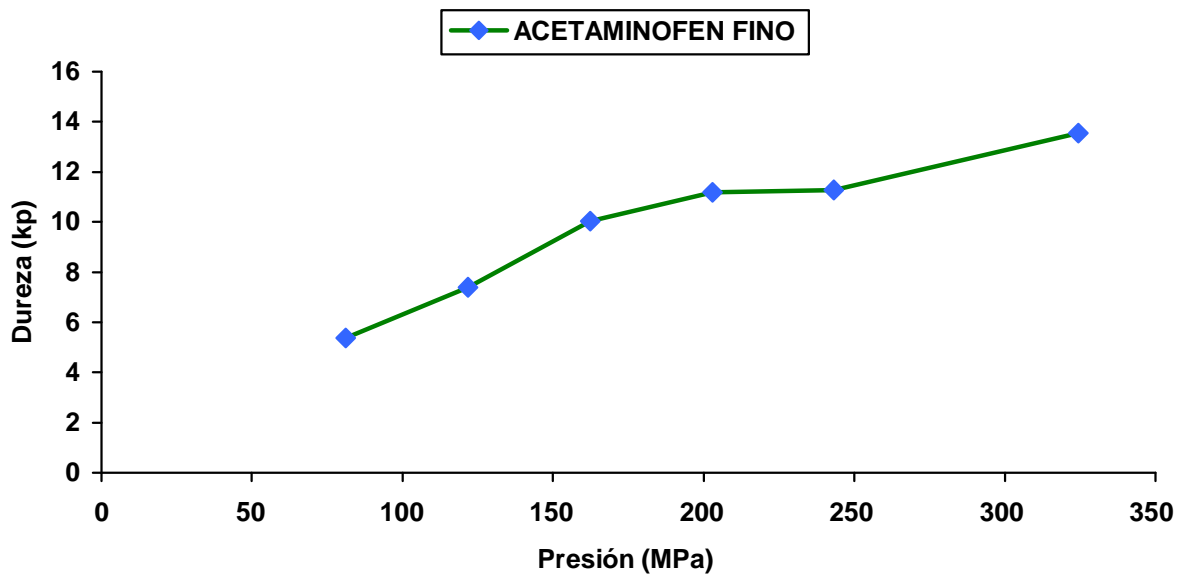
A partir de estos resultados se obtuvo la densidad verdadera ($\bar{\delta}_v$)

$$\bar{\delta}_v = 1.1936 \text{ g/cm}^3$$

Variación del espesor Acetaminofen fino



RESISTENCIA A LA RUPTURA



9.3.3 ANDEVA (Análisis de varianza) del espesor

Numero de observaciones: 167

Numero de niveles: 7

Fuentes de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F0	P0
Entre grupos	5	4.62456	0.92491	369.75	0.000
Dentro de grupos	156	0.0390222	0.00250142		
total	161	4.66358			

La tabla andeva descompone la varianza del espesor en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de los grupos. **F₀**, que en este caso es igual a 369.75, es el coeficiente de estimación entre grupos y la estimación dentro de los grupos. Puesto que **P₀** valor de la prueba **F** es inferior a 0,05 hay diferencia estadísticamente significativa entre los espesores medias de un nivel de presión a otro para un nivel de confianza del 95%.

9.3.3.1. Tabla de límite superior y límite inferior

Presión (Kg/cm ²)		Tabletas frecuencia	Máximo (mm)	Mínimo (mm)
20	827.1	27	4.5190	4.5015
30	1241.56	27	4.4027	4.3942
40	1655.45	27	4.2124	4.0239
50	2039.28	27	4.1983	4.1898
60	2483.13	27	4.4172	4.0987
80	3310.84	27	4.0235	4.0150

Esta tabla muestra los intervalos superiores y inferiores de cada una de las frecuencias de cada nivel de presión

9.3.3.2 Tabla de grupos homogéneos

Método: LSD al 95%			
Presión (MPa)	Nº de datos	Media	Grupo homogéneo
567.81	5	4.0	X
324.46	27	4.0192	X
243.34	27	4.1029	X
202.79	27	4.1940	X
162.23	27	4.2081	X
121.67	27	4.3985	X
81.11	27	4.5148	X

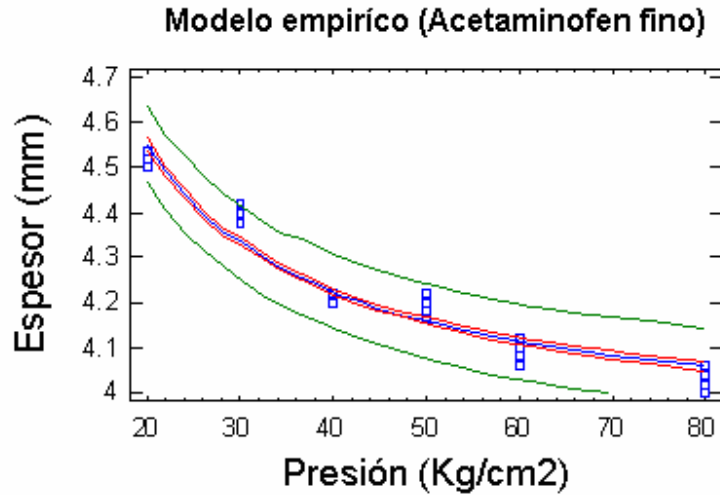
Los intervalos mostrados actualmente se basan en el procedimiento de las menores diferencias significativas de Fisher (LSD). Se constituye si dos medias son iguales, sus intervalos es solo para 95% de veces. La prueba de rangos múltiples estos intervalos se utiliza para determinar las medias que son significativamente diferentes una con otra. A partir de la presión 1655.45Kg/cm² comienza haber diferencia.

9.3.4. MODELOS MATEMATICO PARA ACETAMINOFEN FINO

9.3.4.1 Modelo empírico.

$$h = 3.89389 + 13.1711 \ 1/P$$

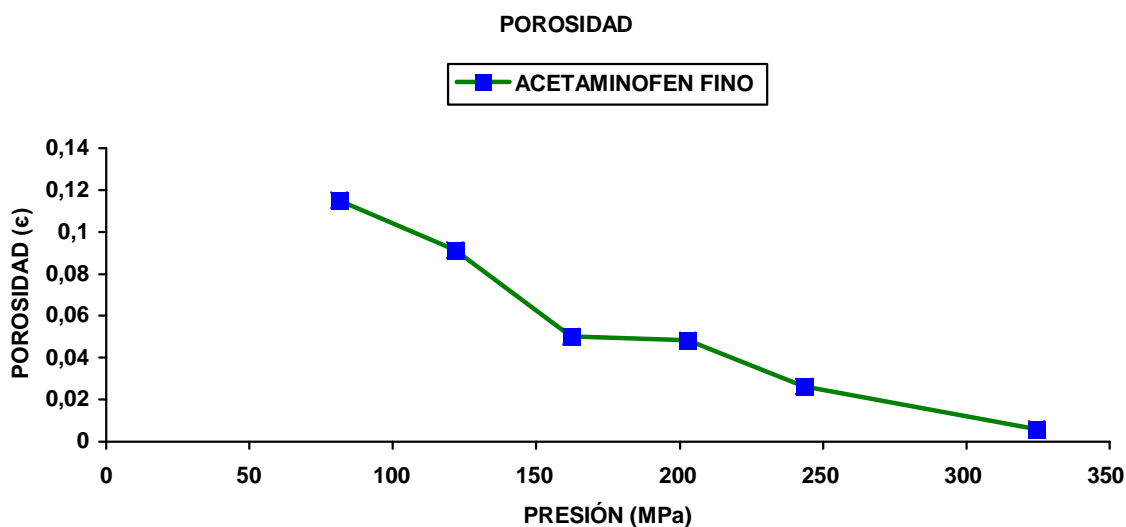
En donde, P es la presión ejercida y h es la altura de la tableta



ACETAMINOFEN FINO	
ECUACION	$h = a + b/P$
PENDIENTE (b)	13.1711
ORDENADA (a)	3.89389
R^2	0.9694

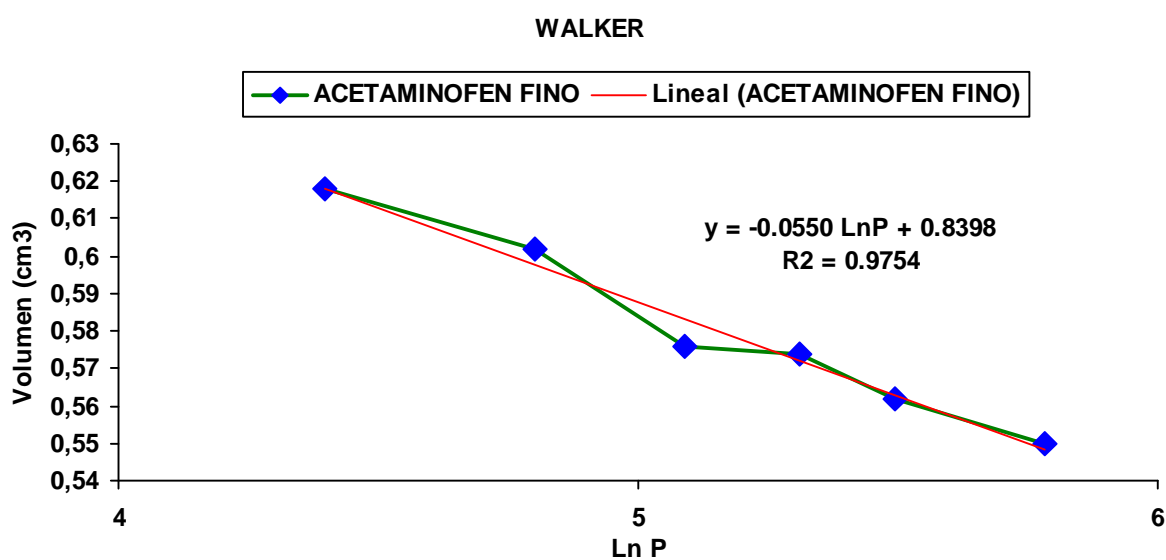
9.3.4.2 Porosidad de las tabletas

Tabla de Porosidad de Tablet de Acetaminofen fino					
Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	Masa \bar{x} (g)	Altura \bar{x} (cm ²)	D _{Real}	Porosidad (ε)
827.71	81.11	0.6526	0.4515	0.8848	0.1151
1241.56	121.67	0.6527	0.4398	0.9085	0.0914
1655.45	162.23	0.6277	0.4207	0.9497	0.0502
2069.27	202.79	0.6518	0.4194	0.9516	0.0483
2483.13	243.34	0.6530	0.4106	0.9735	0.0264
3310.84	324.46	0.6535	0.4017	0.9960	0.0058



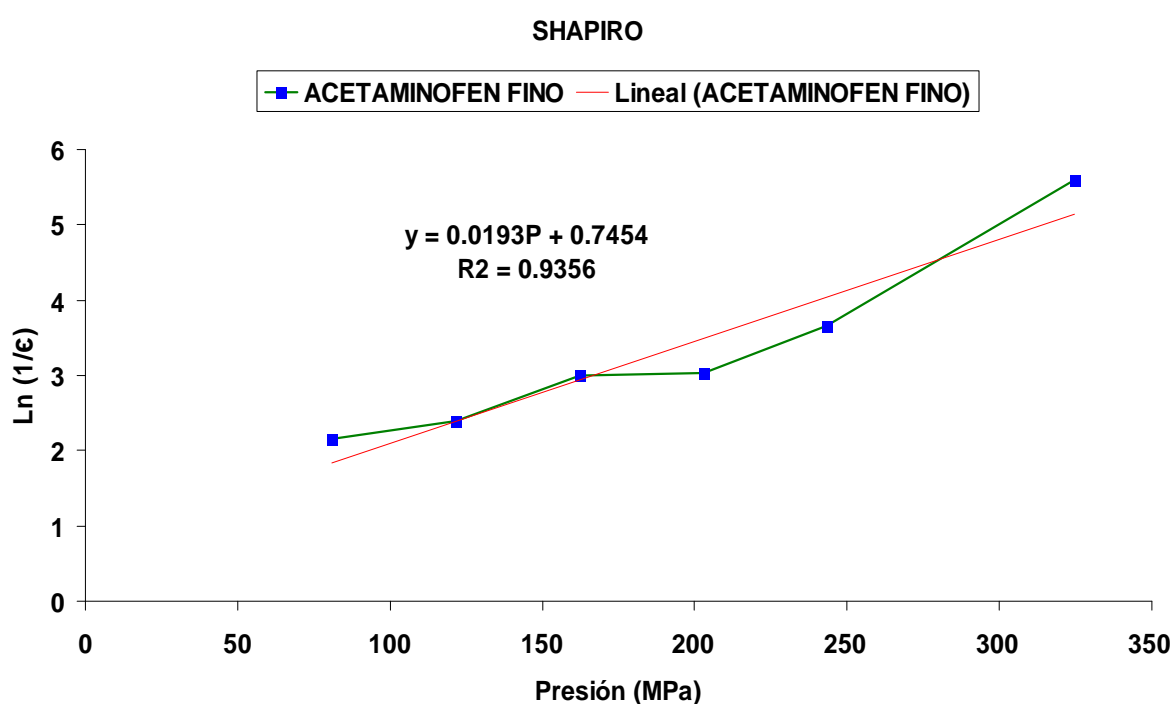
9.3.4.3 Modelo de Walker

Modelo de Walter Acetaminofen fino				
Presión (Kg/cm²)	Presión (MPa)	Ln P	Altura (cm²)	Volumen (cm³)
827.71	81.11	4.3959	0.4515	0.6174
1241.56	121.67	4.8013	0.4398	0.6019
1655.45	162.23	5.089	0.4207	0.5758
2069.27	202.79	5.3121	0.4194	0.5739
2483.13	243.34	5.4944	0.4106	0.5619
3310.84	324.46	5.7822	0.4017	0.54972



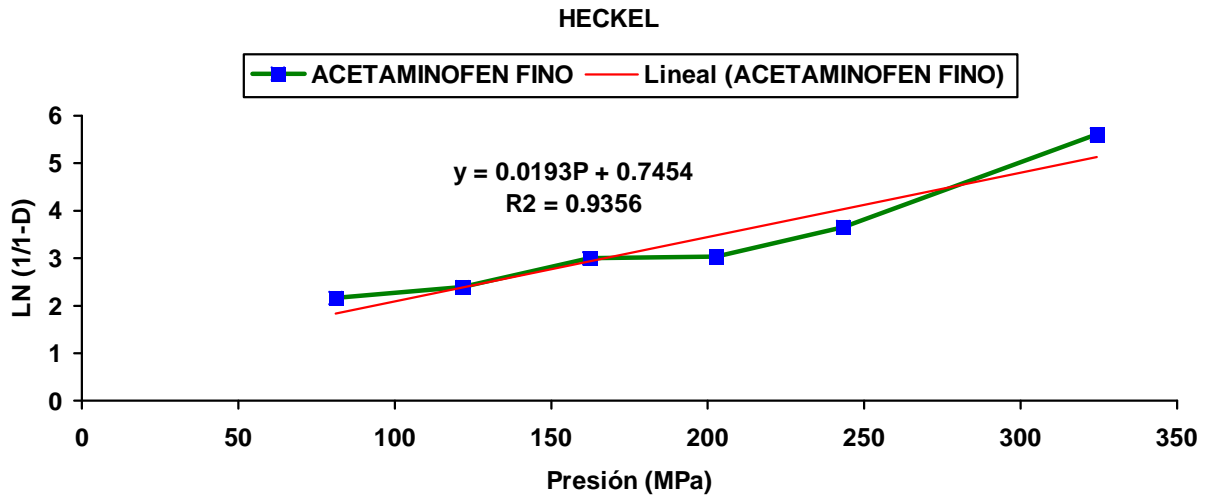
9.3.4.4 Modelo de Shapiro

Modelo de Shapiro Acetaminofen fino				
Presión (Kg/cm2)	Presión (MPa)	Porosidad (ϵ)	1/ ϵ	Ln (1/ ϵ)
827.71	81.11	0.1151	8.7008	2.1626
1241.56	121.67	0.0914	10.9465	2.3923
1655.45	162.23	0.5022	20.0438	2.9945
2069.27	202.79	0.0483	20.8109	3.0322
2483.13	243.34	0.0264	39.3580	3.6531
3310.84	324.46	0.0058	499.035	5.6019



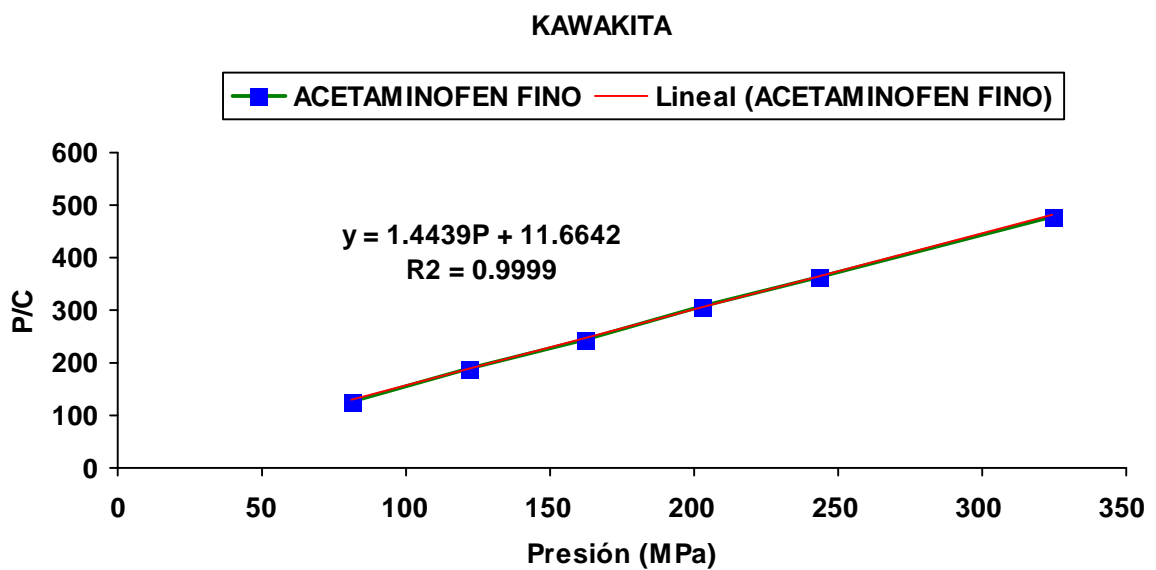
9.3.4.5 Modelo de Heckel

Modelo de Heckel		Acetaminofen fino		
Presión (Kg/cm2)	Presión (MPa)	1-D	1/1-D	Ln (1/1-D)
827.71	81.11	0.1151	8.7008	2.1626
1241.56	121.67	0.0914	10.9465	2.3923
1655.45	162.23	0.5022	20.0438	2.9945
2069.27	202.79	0.0483	20.8109	3.0322
2483.13	243.34	0.0264	39.3580	3.6531
3310.84	324.46	0.0058	499.035	5.6019



9.3.4.6 Modelo de Kawakita

Modelo de Kawakita Acetaminofen fino			
Presión (Kg/cm²)	Presión (MPa)	C C = V₀ - V_N/V₀	P/C
827.71	81.11	0.6369	127.3595
1241.56	121.67	0.6463	188.2426
1655.45	162.23	0.6617	245.1704
2069.27	202.79	0.6623	306.1872
2483.13	243.34	0.6699	363.2077
3310.84	324.46	0.6774	478.9687



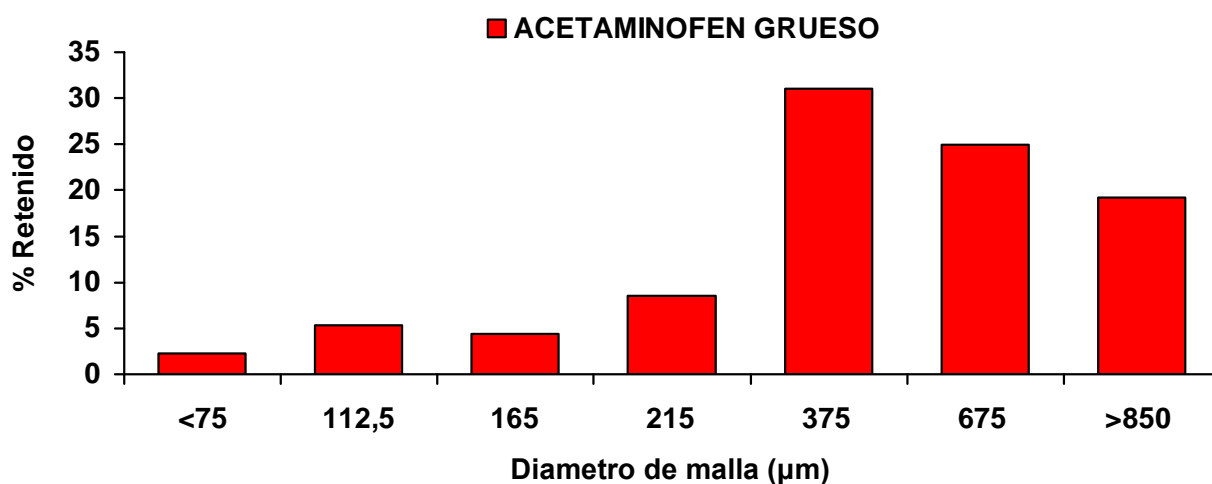
ANEXO 9.4

9.4.1 PRUEBAS REOLOGICAS ACETAMINOFEN GRUESO

9.4.1.1 Distribución de tamaño de partícula

Numero de tamiz	Apertura de malla (μm)	Corte de malla (μm)	Masa retenida (w_i)	% retenido
20	840	>840	14.4	20.04
35	500	670	18.7	26.03
60	250	373	23.3	33.48
80	177	213.5	6.4	8.90
100	149	163	3.3	4.59
200	74	111.5	4.0	5.57
Base		<74	1.7	2.36
			$\Sigma = 71.8$	

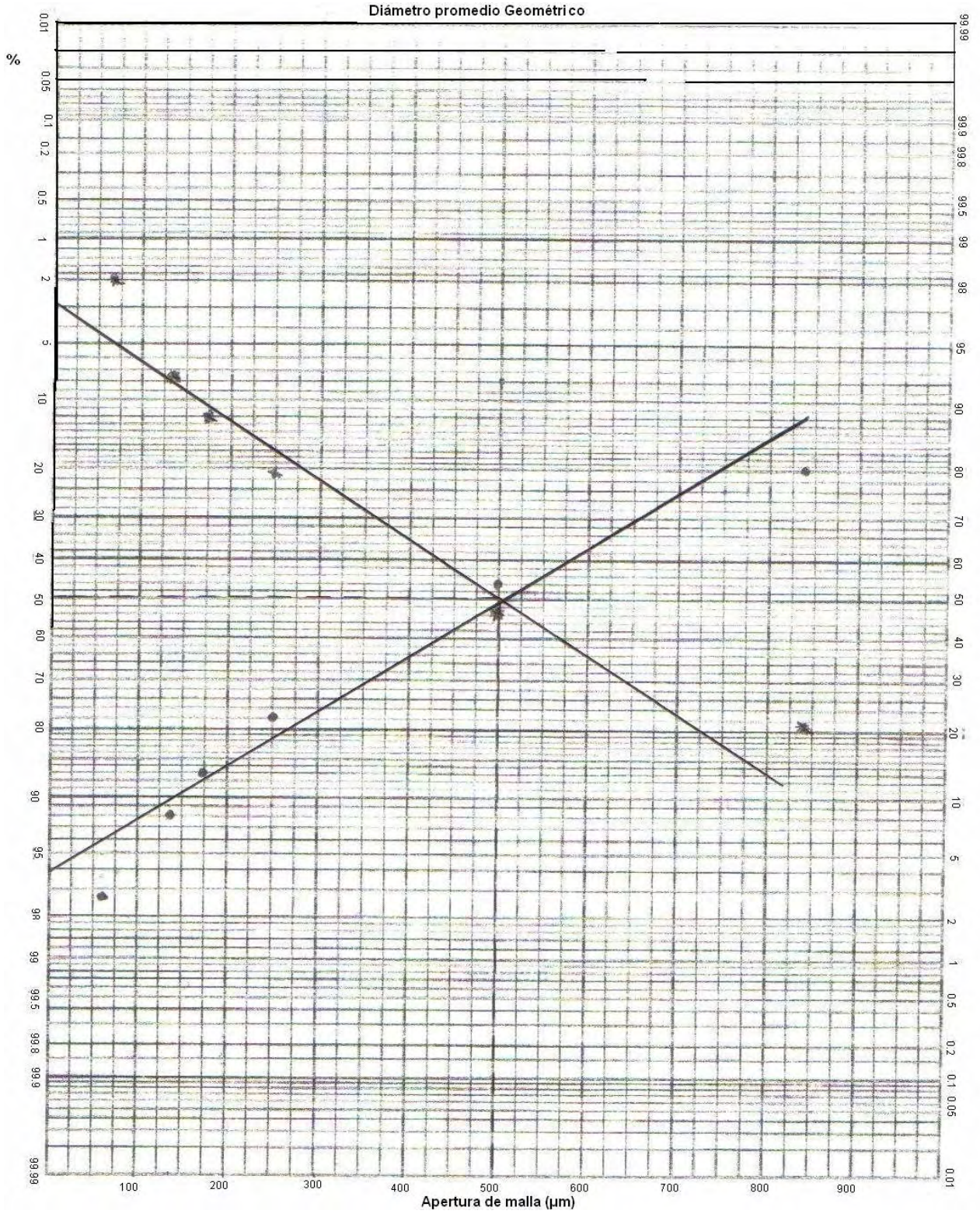
Distribución del tamaño de partícula



9.4.1.2 Determinación del tamaño de partícula (Método geométrico)

Apertura de malla (μm)	% Retenido	Diámetro promedio (%)		Tamaño promedio de partícula (μm)
		Arriba	Abajo	
840	20.04	20.04	79.92	500
500	26.03	46.07	53.89	
250	32.48	78.55	21.41	
177	8.90	87.45	12.51	
149	4.59	92.04	7.92	
74	5.57	97.61	2.36	
	2.36			

9.4.1.3 Grafica de diámetro promedio geométrico.



9.4.1.3 Densidad Aparente (δ_{apa}), Densidad Compactada (δ_{comp}), Índice de compresibilidad (% C)

Muestra (g)	Volumen inicial (ml)	Volumen Constante (ml)	δ_{apa}	δ_{comp}	% C
17.2	50	44	0.344	0.3909	11.93
17.0	50	45	0.340	0.3777	9.98
17.3	50	45	0.346	0.3844	9.98
Promedio			0.343	0.3870	10.63

9.4.1.4. Densidad verdadera (δ_v).

Tableta #	Peso (Kg/cm ²)	Altura (cm ²)	Masa (g)	Volumen (ml)	δ_v (g/cm ³)
1	140	0.392	0.650	0.5337	1.2179
2	140	0.392	0.651	0.5364	1.2136
3	140	0.3..92	0.654	0.6364	1.2192
δ_v Promedio					1.2169

9.4.1.5. Porosidad del polvo, Porosidad total, Porosidad Intraparticular y Porosidad Interparticular.

9.4.1.5.1. Porosidad del polvo

# Determinaciones	Densidad compactada	Densidad aparente	Porosidad del polvo
1	0.3909	0.344	11.9979
2	0.3777	0.340	9.9814
3	0.3844	0.346	9.9895
Promedio			10.6562

9.4.1.5.2. Porosidad total.

# Determinaciones	Densidad verdadera	Densidad aparente	Porosidad total
1	1.2179	0.344	71.7546
2	1.2136	0.340	71.9841
3	1.2192	0.346	71.6207
Promedio			71.7864

9.4.1.5.3. Porosidad Intraparticular

# Determinaciones	Densidad verdadera	Densidad compactada	Porosidad intraparticular
1	1.2179	0.3909	67.9003
2	1.2136	0.3777	68.8777
3	1.2192	0.3844	68.4712
Promedio			68.4164

9.4.1.5.4 Porosidad Interparticular

# Determinaciones	Porosidad total	Porosidad Intraparticular	Porosidad Interparticular
1	71.7546	67.9003	3.8543
2	71.9841	68.8777	3.1064
3	71.6207	68.4712	3.1495
Promedio			3.3700

9.4.1.6. Velocidad de Flujo Dinámico

Determinaciones	Masa (g)	Tiempo (seg)	Velocidad de flujo (g/seg)
1	24.9	4	6.23
2	24.8	4	6.23
3	24.9	4	6.23
Promedio	24.9	4	6.23

9.4.1.7 Angulo de reposo

Determinaciones	Masa polvo (g)	Angulo 1	Angulo 2	Angulo 3	Promedio
1	50	78.0	78.0	79.0	78.3
2	50	79.0	79.0	78.0	78.6
3	50	79.0	79.0	79.0	79.0
Promedio					78.6

9.4.2 RESULTADOS DE LOS COMPRIMIDOS OBTENIDOS POR COMPRESION DIRECTA

ACETAMINOFEN GRUESO

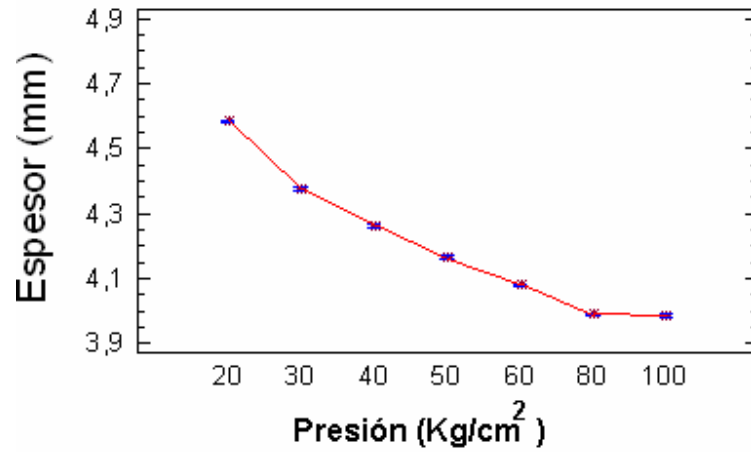
Acetaminofen grueso	Presión Kg/cm ²	Espesor (mm)									
	827.71	4.56	4.56	4.58	4.60	4.62	4.58	4.58	4.58	4.56	4.56
		4.60	4.60	4.58	4.58	4.58	4.60	4.60	4.56	4.60	4.60
		4.58	4.60	4.56	4.62	4.58	4.58	4.60	4.56	4.58	4.58
	1241.56	4.38	4.36	4.38	4.4	4.36	4.36	4.38	4.38	4.38	4.38
		4.36	4.4	4.4	4.4	4.38	4.38	4.38	4.36	4.36	4.36
		4.36	4.4	4.38	4.36	4.36	4.38	4.38	4.38	4.38	4.36
	1655.45	4.26	4.28	4.26	4.26	4.28	4.26	4.24	4.24	4.24	4.26
		4.28	4.26	4.28	4.26	4.24	4.28	4.26	4.26	4.28	4.28
		4.28	4.28	4.24	4.26	4.24	4.26	4.26	4.24	4.24	4.28
2069.28	4.18	4.14	4.14	4.14	4.18	4.16	4.16	4.18	4.16	4.16	
	4.16	4.16	4.18	4.18	4.14	4.18	4.14	4.18	4.18	4.18	
	4.16	4.18	4.18	4.14	4.16	4.18	4.18	4.16	4.18	4.18	
2483.13	4.10	4.08	4.10	4.10	4.06	4.06	4.08	4.08	4.06	4.06	
	4.10	4.06	4.10	4.08	4.10	4.06	4.06	4.08	4.08	4.06	
	4.10	4.08	4.08	4.10	4.08	4.08	4.06	4.08	4.08	4.08	
3310.84	4.00	4.00	4.00	3.98	3.98	4.00	4.00	4.00	3.98	3.98	
	4.00	3.98	3.98	3.98	3.98	3.98	3.98	3.98	3.98	4.00	
	4.00	4.00	3.98	3.98	4.00	4.00	4.00	3.98	3.98	3.98	
4138.56	3.98	4.00	4.00	3.96	4.00	3.96	3.96	3.96	3.96	4.00	
	4.00	3.98	4.00	3.98	4.00	3.98	4.00	4.00	4.00	3.96	
	4.00	4.00	4.00	4.00	3.96	4.00	4.00	3.96	4.00	4.00	

9.4.2.1. Tabla de resultados. Descripción, peso. Espesor, Diámetro, resistencia a la ruptura, tiempo de desintegración y friabilidad

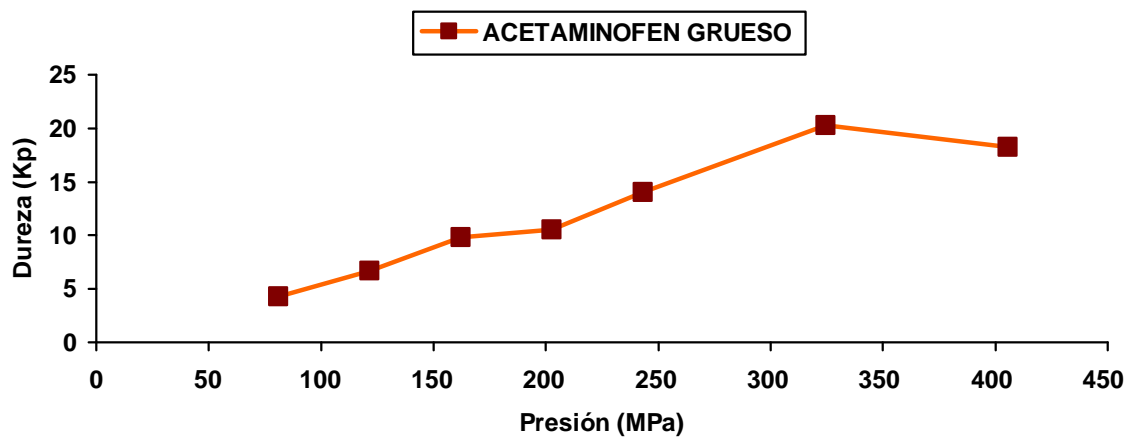
Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	Descripción	Masa \bar{x} (g)	Espesor \bar{x} (mm)	Diámetro (mm)	Dureza \bar{x} (KP)	Tiempo de desintegración	Friabilidad \bar{x} (%)
827.71	81.11	Tabletas de color blanco redondas	0.6515	4.58	13.2	4.30	1min, 20seg	2.3
1241.56	121.67		0.6513	4.38		6.69	1min,43seg	1.6
1655.45	162.23		0.6527	4.26		9.82	2min	1
2069.27	202.79		0.6511	4.17		10.57	2min, 30seg	1
2483.13	243.34		0.6525	4.08		13.99	3min,12seg	0.8
3310.84	324.46		0.6534	3.98		20.26	6min, 25seg	0.74
4138.56	405.57		0.6546	3.98		18.25	7min,55seg	0.8
5793.97*	567.8*		0.656*	3.98*				

* A partir de estos resultados se obtuvo la densidad verdadera ($\bar{\delta}_v$)
 $\bar{\delta}_v = 1.2169 \text{ g/cm}^3$

Variación de Alturas Acetaminofen grueso



RESISTENCIA A LA RUPTURA



9.4.3 ANDEVA (Análisis de varianza) del espesor

Numero de observaciones: 188

Numero de niveles: 8

Fuentes de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F0	P0
Entre grupos	6	7.77769	1.24628	537.722	0.000
Dentro de grupos	181	0.043633	0.000241066		
total	187	7.82133			

La tabla andeva descompone la varianza del espesor en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de los grupos. **F₀**, que en este caso es igual a 537.722, es el coeficiente de estimación entre grupos y la estimación dentro de los grupos. Puesto que **P₀** valor de la prueba **F** es inferior a 0,05 hay diferencia estadísticamente significativa entre los espesores medias de un nivel de presión a otro para un nivel de confianza del 95%.

9.4.3.1, Tabla de límite superior y límite inferior

Método: LSD al 95%				
Presión (Kg/cm ²)		Tableta frecuencia	Máximo (mm)	Mínimo (mm)
20	827.1	27	4.5886	4.5802
30	1241.56	27	4.3804	4.3721
40	1655.45	27	4.2665	4.2580
50	2039.28	27	4.1693	4.1610
60	2483.13	27	4.0841	4.0758
80	3310.84	27	3.9933	3.9851
100	4138.56	27	3.9904	3.9819

Esta tabla muestra los intervalos superiores y inferiores de cada una de las frecuencias de cada nivel de presión

9.4.3.1. Tabla de grupos homogéneos

Método: LSD al 95%			
Presión (MPa)	Nº de datos	Media	Grupo homogéneo
567.81	5	3.98	X
405.57	27	3.98	X
324.46	27	3.99	X
243.34	27	4.08	X
202.79	27	4.16	X
162.23	27	4.26	X
121.67	27	4.37	X
81.11	27	4.58	X

Los intervalos mostrados actualmente se basan en el procedimiento de las menores diferencias significativas de Fisher (LSD). Se constituye si dos medias son iguales, sus intervalos es solo para 95% de veces. La prueba de rangos múltiples estos intervalos se utiliza para determinar las medias que son significativamente diferentes una con otra. A partir de la presión 1655.45Kg/cm² comienza haber diferencia.

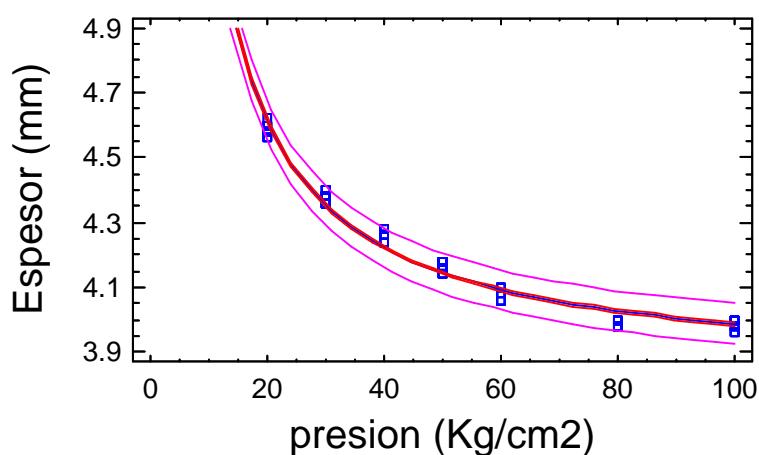
9.4.4 MODELOS MATEMÁTICOA ACETAMINOFEN GRUESO

Modelo empírico.

$$h = 3.83199 + 15.6235 \cdot 1/P$$

En donde, P es la presión ejercida y h es la altura de la tableta

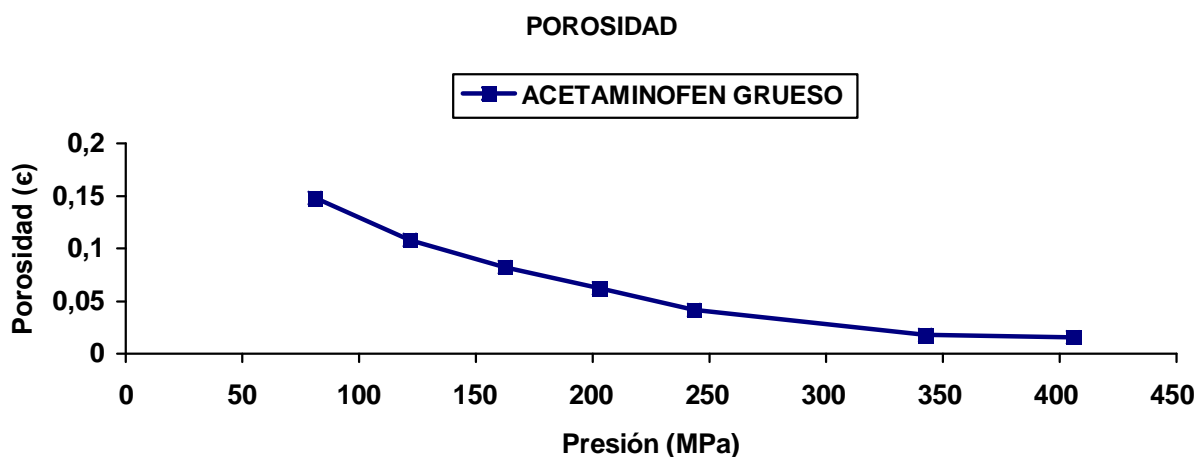
Modelo empírico (Acetaminofen grueso)



ACETAMINOFEN GRUESO	
ECUACION	$h = a + b/P$
PENDIENTE (b)	15.6235
ORDENADA (a)	3.83199
R^2	0.9885

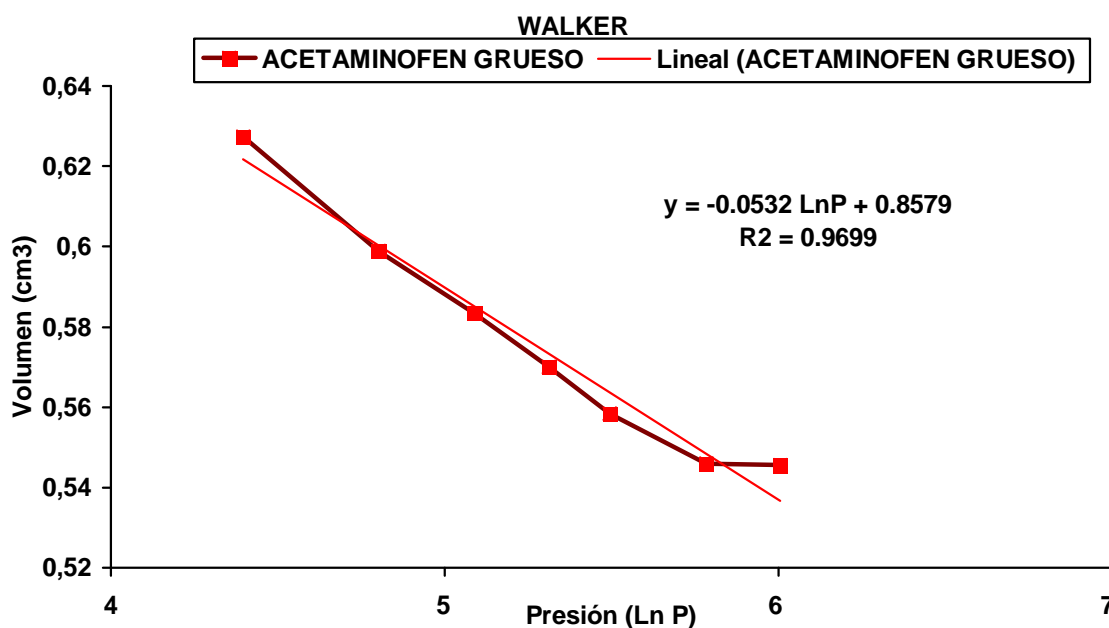
9.4.4.1 Porosidad de las tabletas

Porosidad de Tabletado de Acetaminofen grueso					
Presión (Kg/cm ²)	Presión (Mpa)	Masa (g) \bar{x}	Altura (cm ²) \bar{x}	D _{REAL}	Porosidad (E)
827.71	81.11	0.458	0.4584	0.8520	0.1479
1241.56	121.67	0.438	0.4376	0.8921	0.1078
1655.45	162.67	0.426	0.4263	0.9179	0.0820
2069.27	202.79	0.417	0.4164	0.9376	0.0623
2483.13	243.34	0.408	0.4083	0.9588	0.0411
3310.84	324.46	0.398	0.3989	0.9819	0.0180
4138.56	405.57	0.398	0.3987	0.9842	0.0157



9.4.4.2 Modelo de Walker

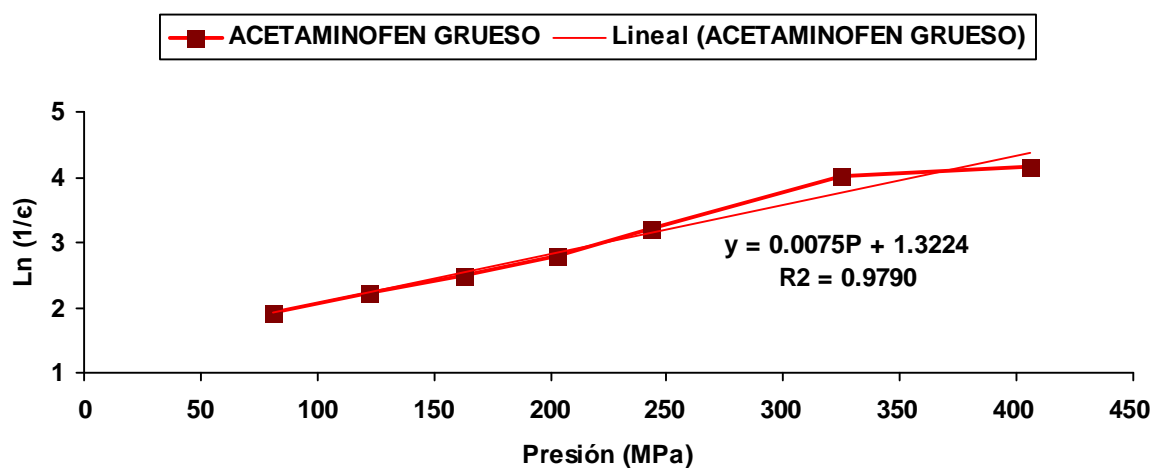
Modelo de Walter Acetaminofen grueso				
Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	LN P	Altura (cm ²)	Volumen (cm ³)
827.71	81.11	4.3959	0.4584	0.6273
1241.56	121.67	4.8013	0.4376	0.5989
1655.45	162.67	5.089	0.4263	0.5833
2069.27	202.79	5.3121	0.4164	0.5699
2483.13	243.34	5.4944	0.4080	0.5583
3310.84	324.46	5.7822	0.3989	0.5459
4138.56	405.57	6.0053	0.3987	0.5456



9.4.4.3 Modelo de Shapiro

Modelo de Shapiro Acetaminofen grueso				
Presión (Kg/cm2)	Presión (MPa)	Porosidad (ϵ)	$1/\epsilon$	LN ($1/\epsilon$)
827.71	81.11	0.1479	6.7618	1.9110
1241.56	121.67	0.1078	9.2777	2.2270
1655.45	162.67	0.0820	12.1970	2.5006
2069.27	202.79	0.0623	16.1311	2.7782
2483.13	243.34	0.0411	24.6273	3.1966
3310.84	324.46	0.0180	56.9551	4.0278
4138.56	405.57	0.0156	64.8918	4.1634

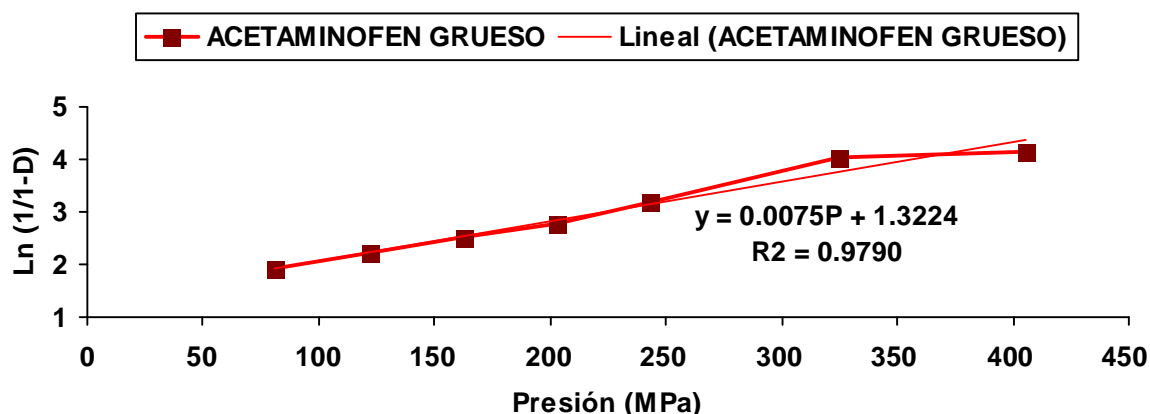
SHAPIRO



9.4.4.4 Modelo de Heckel

Modelo de Heckel Acetaminofen grueso				
Presión (Kg/cm2)	Presión (MPa)	1-D	1/1-D	LN (1/1-D)
827.71	81.11	0.1479	6.7618	1.9110
1241.56	121.67	0.1078	9.2777	2.2270
1655.45	162.67	0.0820	12.1970	2.5006
2069.27	202.79	0.0623	16.1311	2.7782
2483.13	243.34	0.0411	24.6273	3.1966
3310.84	324.46	0.0180	56.9551	4.0278
4138.56	405.57	0.0156	64.8918	4.1634

HECKEL



9.4.4.5 Modelo de Kawakita

Modelo de Kawakita Acetaminofen grueso			
Presión (Kg/cm ²)	Presión (MPa)	C C = V ₀ - V _N /V ₀	P/C
827.71	81.11	0.4778	169.7615
1241.56	121.67	0.5012	242.7258
1355.45	162.23	0.5153	314.8271
2069.27	202.79	0.5253	385.9946
2483.13	243.34	0.5359	454.0311
3310.84	324.46	0.5469	593.2596
4138.56	405.57	0.5480	740.0719

KAWAKITA

