



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

Caracterización de las Propiedades Micromeríticas, Reológicas y de Compactabilidad de un nuevo tipo de Coprocesado de Celulosa Microcristalina con Manitol (Avicel® PH 102 HFE) y sus Ventajas en los Procesos de Fabricación de Comprimidos por Compresión Directa

T E S I S

Que para obtener el título de:

Químico Farmacéutico Biólogo

Presenta:

Javier Francisco Rangel Galicia

Asesor:

DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Este trabajo de investigación fue realizado en la FES-Cuautitlán, en el edificio del LEM-Farmacia, dentro del laboratorio de Tecnología Farmacéutica, bajo la dirección del DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez.

La muestra evaluada en el presente trabajo de celulosa microcristalina coprocesada con manitol (*Avicel*® *PH 102 HFE*) fue proporcionada generosamente por *FMC Biopolymer Latinoamérica*.

AGRADECIMIENTOS

***A la Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán:
"Mi Facultad"***

Desde mi admisión (2003) hasta mi egreso (2008), me brindó todos los elementos necesarios para mi formación; infraestructura, excelentes profesores, oportunidades académicas y extraacadémicas abriéndome los ojos ante una nueva visión y panorama, además de ser el lugar en el cual pude apreciar y comprender lo mas bellos sentimientos que un profesionista en ciernes pudiera vivir, rodeado de muy buenos amigos, compartiendo risas y lágrimas. Por todo esto, y por el orgullo que siento al ser universitario de la más prestigiosa universidad de Latinoamérica y una de las mejores del mundo, te agradezco mi *Alma Máter*; te llevaré siempre en el corazón y dejaré en alto tu nombre por cualquier lugar donde exprese mi talento científico.

Al edificio de LEM-Farmacia, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y a todas las personas que en el laboran:

A las profesoras Adriana Gil y Guadalupe Rebollar, por permitirme realizar mi trabajo de tesis dentro de las instalaciones del laboratorio de tecnología farmacéutica, a pesar de las adversidades presentadas por las cuestiones de remodelación del LEM; por permitirme además, acondicionar un pequeño espacio a manera de área de tableteado, así como por su disponibilidad, asesoría y llamadas de atención que hicieron posible un buen desempeño durante la parte experimental de este trabajo. Igualmente mi agradecimiento por la valiosa labor de todos los laboratoristas, quienes día con día me apoyaron de manera gentil y laboriosa con la dispensación de excipientes y el préstamo del material de laboratorio.

Al DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez:

Su labor como docente la considero extraordinaria, ya que ofrece una preparación muy completa y hace de las cuestiones científicas involucradas en la tecnología farmacéutica, conceptos muy entendibles; además, las palabras que día a día nos dedicaba en el transcurso de su asignatura le hacían ir un paso mas allá de su labor como profesor y me hicieron ampliar mi visión para saber que como profesionista juego un rol social, y por lo tanto debo estar al día en lo acontecido en los ambientes culturales, políticos, económicos y sociales.

Su labor como mi asesor de tesis la considero también extraordinaria y muy valiosa, sus consejos, su apoyo, su disponibilidad y paciencia hicieron que este trabajo se llevara a cabo con éxito. Por todo lo que he mencionado, por creer en mí para realizar este proyecto, además de la confianza que me tuvo, le agradezco enormemente, no si antes mencionar que mi estancia como su tesista en la duración del proyecto fue muy agradable y siempre la apreciaré; admiro mucho su integridad personal y esa calidez humana que le caracteriza.

“MUCHAS GRACIAS PROFE.”

A Denisse Luque

Por tu valiosa ayuda y colaboración en el desarrollo experimental de esta investigación, en donde a base de trabajo, interés, eficiencia, puntualidad y organización, me demostraste tu potencial y talento, el cual, espero aproveches de sobremanera para convertirte en una excelente profesionista. Gracias también por tu compañía y paciencia durante todas esas tardes de evaluaciones farmacéuticas.

A Abdiel García

Por dejar en la facultad un importante y valioso trabajo que contribuye a la investigación de las ciencias farmacéuticas, y el cual, sirvió de apoyo para diversas cuestiones teóricas y técnicas en la realización de esta tesis.

Dedicatorias

A mis Padres:

Mi Padre, Ing. José Francisco Rangel. Me enseñaste que la paciencia y la perseverancia son la clave del éxito, y espero te puedas dar cuenta la influencia que han tenido tus palabras, actitudes y consejos en mi vida observando parte de los resultados en este trabajo que amorosamente te dedico. Seguiremos compartiendo muchas cosas que sembramos en un pasado ya que gracias a todas tus enseñanzas puedo visualizar muchos posibles alcances ***“EL LÍMITE ES EL CIELO”***.

Mi Madre, Lic. Elsa Galicia Castro. En ti encuentro una alidada para sortear las situaciones que la vida nos presenta, me enseñaste que una decisión exitosa se toma en equilibrio con la cabeza y el corazón, además de siempre estar junto a mi cuando dejaba de lado mi fe. Este trabajo que amorosamente te dedico, tiene tu esencia, ya que muchas de las virtudes que puedo poseer tienen tu sello personal.

Esta tesis es resultado de su apoyo incondicional, en ustedes tengo a unos excelentes padres, pero sobre todo, valoro y agradezco que ustedes sean mis mejores amigos.

“LOS AMO”

A mi hermana:

Rocío Rangel Galicia. Niña más linda no me habría podido tocar para compartir mi vida, gracias por tu amor y aprecio, pero sobre todo gracias por enseñarme a valorar mi propio ser. Espero que con en este trabajo que amorosamente te dedico puedas encontrar la inspiración y motivación que te hagan falta para poder lograr todo lo que tu deseas, y así ser mas grande de lo que ya eres. Te Amo Roci.

A mi sobrina:

Giovana Meda Rangel. A mi pequeña hermosa, que con tu sola presencia me alegras los días y con tu risa me enterneces el alma. Espero que cuando leas esto sepas que no hay imposibles, que el éxito lo construyes tú; eres la luz de nuestra familia. Te Amo mi niña.

A mi familia:

Tío Jorge. Porque tu impresionante talento me ha inspirado en muchas facetas de mi vida, además de tu buen humor que siempre hace momentos para atesorar. Gracias por creer en mí, este

trabajo que amorosamente te dedico apenas es el principio de todos los éxitos que te quiero compartir, lo prometo! Te quiero Tío.

Tía Juana. Muchas de tus virtudes han sido muy alentadoras para mí y se reflejan en este trabajo que amorosamente te dedico; tu entrega, tu fe, tu dedicación y esmero me han servido como un ejemplo de que no importan las circunstancias, si se lucha con anhelo por algo, se consigue. Gracias por tu amor y aprecio. Te quiero Tía.

Mi prima Esmeralda. Esa inteligencia desmesurada con un toque de humor y picardía me ha enseñado a resolver problemas en mi vida y en mi carrera; tu particular y tan agradable forma de ser me motiva siempre para seguir adelante. Espero que este trabajo que amorosamente te dedico te reafirme lo que ya sabes, que tu primo es Juan Camaney y que las oportunidades se buscan, se luchan y se ganan. Te quiero SAMMY.

Mi primo Jorge. Estás en tu camino de crecimiento y de ser ese pequeño curioso ahora te veo como un joven muy talentoso; te dedico amorosamente esta tesis esperando que sirva como una motivación para tu futuro, que tu capacidad y todos esos bonitos sentimientos que guardas en tu corazón te conviertan en un hombre de bien y muy próspero. Te quiero George.

A mi Abuelo.

Jorge Galicia Rodríguez (Q.E.P.D.). Desde muy pequeño me enseñaste que se trabaja con el alma por lo que se desea, enfrentando siempre con amor y alegría las circunstancias de la vida. La sabiduría de todas las palabras que me dedicaste repercute en muchos aspectos de mi persona, y se reflejan en el esfuerzo invertido para desarrollar esta tesis que amorosamente te dedico; donde quiera que te encuentres.

A mis Amigos:

A todos ustedes por brindarme su amistad, por apoyarme y estar ahí cuando los he necesitado.

Fernando Cuevas. Por tantos años de amistad en donde me has demostrado innumerables ocasiones tú apoyo y aprecio; hemos coincidido en circunstancias en donde la objetividad de tus palabras siempre me ayudaba a concluir correctamente. Eres un gran y valioso amigo, veo en ti a un maestro que ha contribuido en muchos aspectos de mi vida, desde escalar y bajar a rappel, hasta como eliminar falsas creencias que solo entorpecen nuestro crecimiento. Te quiero Fer.

Ricardo Moreno. Por compartirme tu ideología de vida además de darme la oportunidad de participar en muchos de tus proyectos, eres un gran y valioso amigo que espero me dure toda la vida. Hemos vivido tantas cosas en tantos años, que puedo decir que has sido y eres mi compañero en muchos aspectos de nuestro crecimiento personal; has enriquecido muchas etapas de mi vida con ese humor y simpatía, tienes ángel compadre. Te quiero Galván.

Mónica Moreno. Por todos esos buenos momentos que compartimos en la preparatoria, por ayudarme con las cuestiones académicas, pero sobre todo por demostrarme tu aprecio, apoyo y cariño. Eres una chica muy

trabajadora y siempre logras lo que te propones, un claro ejemplo a seguir; gracias por tu valiosa amistad. Te quiero Mona.

Jesús Salazar. Por esa madurez que siempre te ha caracterizado, tus valiosos consejos en épocas de crisis siempre trajeron tranquilidad a mi mente. Un admirable médico, valioso y apreciable amigo con el que he compartido muy buenos momentos. Gracias Doc.

Julio César Arteaga. Por causar una revuelta en mi vida desde que te conocí, me contagiaste esa visión de triunfo, esa mentalidad de “si se puede”, esa ideología de nunca caer en la mediocridad. Un gran y valioso amigo que se ha quedado en las buenas rachas y en las malas; tienes muy bonitas cualidades, no las dejes de lado, espero me sigas compartiendo todos tus triunfos. Te quiero July.

Carlos Chávez. Por tu apoyo incondicional, por ese sentimiento de hermandad que siempre me transmitiste, pero sobre todo por enseñarme el significado de la palabra humildad. Gracias por compartirme tu visión, eres un gran y valioso amigo que espero pronto logre todo lo que se proponga; te quiero ver próspero. Te quiero Buddy.

Marcos Jalpa. A pesar de los altibajos que tuvimos al inicio, me has demostrado que eres un gran ser humano, abierto al diálogo y a las posibilidades. Tienes virtudes singulares, las cuales hacen de ti esa persona tan especial; eres un gran y valioso amigo, gracias por todo tu apoyo. Te quiero Mark.

Fabián Palacios. Por todos los buenos momentos que compartimos en la facultad, por tu gran apoyo en esa circunstancia en especial de desequilibrio y crisis, además de enseñarme a ser paciente y tolerante. Eres un gran y valioso amigo que espero alcance todas sus metas. Te quiero Fabis.

Eduin Matus. Por tu apoyo y compañía, por compartirme tantas cosas de tu ideología de vida y por enseñarme que una parte fundamental de nuestra naturaleza como humanos es la espiritualidad. Eres un gran y valioso amigo, muy talentoso y con el cual hice una excelente mancuerna académica en los últimos semestres, gracias por todo lo que me has brindado. Te quiero Bro.

Edith Garfias. Por toda la alegría que trajiste a mi vida cuando te conocí, además de compartir tantísimas cosas como el tenis. Por tu apoyo incondicional ante cualquier circunstancia, por tus consejos y jalones de orejas en esa etapa de crisis en especial, pero sobre todo por ser como eres; me has enseñado mucho y he aprendido a tomar lo bueno de las circunstancias gracias a tu manera tan singular de actuar. Eres una gran y valiosa amiga. Te quiero Amiwí.

Alberto Martínez. Por tu calidez humana que me has demostrado en todo este tiempo, tu buen humor además de tu optimismo que me contagia para cambiar de actitud. El viaje de generación me sirvió para conocer la gran persona que eres; eres un gran y valioso amigo, y espero que el tiempo siga acrecentando la amistad. Te quiero Betote alias “El Duque”.

Denisse Luque. Porque cuando llegaste a mi vida la pintaste con colores diferentes a los que solía ver, por tu apoyo incondicional ante cualquier circunstancia, por tu amor, tu entrega, por tu forma de ser tan dulce y tierna. Tienes un significado en mi vida tan especial por tantas cosas que no me alcanzarían las palabras en esta breve sección para poderlo explicar; quiero que sepas que no importa hacia donde nos lleve la vida, siempre podrás contar conmigo. Te quiero Deny.

Javier Bocanegra. Por esa simpatía y generosidad que siempre me has demostrado; eres un chico sumamente talentoso y te admiro por muchas cualidades y virtudes que posees. Gracias por brindarme tu amistad, eres un gran y valioso amigo que se llegará muy alto. Te quiero Javi.

Berenice Pedraza. Porque desde que te conocí a muy tempranos semestres de la licenciatura me has demostrado que eres una chica grandiosa, con mucha madurez. Me has apoyado en muchas ocasiones, además, tu singular forma de ser ha hecho que te ganes un lugar muy especial en mi ser. Eres una gran y valiosa amiga. Te quiero Bee.

Heber Jacob. Por todos esos momentos que compartimos en la facultad, desde un cumpleaños hasta pasar una noche fuera del CEM dentro de tu auto. Son recuerdos que llegan a mi mente y me hacen sonreír recordando la gran persona que eres; eres un valioso amigo que me ha demostrado mucho con muy poco. Gracias. Te quiero Bobby.

Maestra Vicky Benítez. Por todos los buenos momentos, así como la buena vibra y ayuda que me brindaste cuando fui tu alumno, me enseñaste a sacarle provecho a mi potencial además de contagiarme con una visión muy positiva. Te considero una excelente persona así como una excelente profesora y has enriquecido mi crecimiento con tu cálida forma de ser; una excelente amiga con la que espero poder compartir mas logros a futuro. Muchas gracias Vick, te quiero.

Isabel Colmenares. Por todos estos bonitos años de amistad en donde me has demostrado ser una excelente mujer, una excelente persona. Gracias por todos los momentos tan lindos que hemos compartido, por tu apoyo en momentos difícil. Te quiero Escuincla.

María del Rocío Lara. En una escala del 1 al 10 podría decir que estoy en un rango del 3 al 4 con lo que me has dejado conocerte y saber de ti, sin embargo, por razones importantes te agradezco muchas cosas, de alguna forma tu apoyo ante determinadas circunstancias. Te considero una chica muy madura, centrada, admiro las virtudes y cualidades que posees; en fin, una chica muy agradable y una gran NO AMIGA QUE NO SE DEJA VER o no recuerdo como era. Thanks Ross.

Diana Zamora. Por la objetividad de tu charla cada que discutíamos algo, por tus útiles consejos cada que algo me aquejaba, por tratarme de enseñar a bailar salsa, pero sobre todo por tu valiosa amistad y compañía; esa calidez que me demostraste tantas ocasiones. Compartimos muy buenos momentos fuera y dentro de la facultad, eres una valiosa amiga y tienes mucho talento y capacidad, los cuales admiro muchísimo. Te quiero Di.

ÍNDICE

RESUMEN.	I
OBJETIVO GENERAL.	II
OBJETIVOS PARTICULARES.	II
HIPÓTESIS.	III
1. INTRODUCCIÓN.	1
2. FORMAS ORALES SÓLIDAS.	3
2.1. <i>Comprimidos.</i>	3
2.2. <i>Tipos de Comprimidos.</i>	5
3. VÍAS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS Y TABLETAS.	8
3.1. <i>Granulación por vía húmeda.</i>	8
3.2. <i>Granulación por vía seca.</i>	9
3.3. <i>Compresión Directa.</i>	10
3.4. <i>Ventajas y Desventajas de las vías de compresión.</i>	11
4. DILUENTES-AGLUTINANTES UTILIZADOS EN COMPRESIÓN DIRECTA.	15
4.1. <i>Requerimientos para los productos utilizados en Compresión Directa.</i>	15
4.2. <i>Celulosa.</i>	17
4.2.1. <i>Celulosa Microcristalina.</i>	17
4.3. <i>Azúcares.</i>	19
4.3.1. <i>Lactosa.</i>	19
4.3.2. <i>Lactosa “Spray Dried” Monohidratada.</i>	19
4.3.3. <i>Alfa-Lactosa Monohidratada.</i>	20
4.3.4. <i>Alfa-Lactosa Anhidra.</i>	20
4.3.5. <i>Beta-Lactosa Anhidra.</i>	20
4.3.6. <i>Lactosa Aglomerada.</i>	21
4.4. <i>Otros Azúcares.</i>	21
4.4.1. <i>Azúcar Compresible.</i>	21
4.4.2. <i>Dextratos.</i>	21
4.5. <i>Almidón y Derivados de Almidón.</i>	22
4.5.1. <i>Almidón Pregelatinizado.</i>	22
4.6. <i>Sales Inorgánicas.</i>	23
4.6.1. <i>Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado.</i>	23
4.7. <i>Polioles.</i>	23
4.7.1. <i>Manitol.</i>	23
4.8. <i>Excipientes Coprocesados.</i>	24
4.8.1. <i>Avicel® PH 102 HFE.</i>	24
5. MICROMERÍTICA Y REOLOGÍA DE LOS POLVOS.	26
5.1. <i>Tamaño de partícula.</i>	26
5.2. <i>Capacidad de flujo.</i>	26

5.3. Factores que afectan el ángulo de reposo.	27
5.4. Velocidad de Flujo	27
5.5. Lubricantes.	28
5.5.1. Selección del lubricante.	28
5.6. Características de empaquetamiento.	29
5.7. Densidad.	29
5.8. Porosidad.	30
5.9. Cinética de consolidación.	30
6. OBJETIVOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN.	32
6.1. Uniformidad de Contenido.	32
7. TEORÍA DE LA COMPRESIÓN.	35
7.1. Llenado de la cámara de compresión.	35
7.2. Reordenamiento Particular.	35
7.3. Deformación.	35
7.4. Formación del compacto.	38
7.4.1. Compresión.	39
7.4.1.1. Compresibilidad.	39
7.4.2. Consolidación.	40
7.4.3. Potencial de Consolidación.	41
7.4.4. Fuerza de Compactación vs. Fuerza o Dureza de la Tableta.	41
7.5. Eyección.	41
7.5.1. Retiro de la Carga o Fuerza Aplicada.	42
7.5.2. Retiro de la Carga y Eyección de la Tableta.	42
8. TABLETEADO.	43
9. INSTRUMENTACIÓN.	45
9.1. Perfiles de compresión.	46
9.1.1. Perfiles de Fuerza-Tiempo.	46
9.1.2. Perfiles Fuerza-Desplazamiento.	47
9.1.3. Perfiles de Eyección.	47
10. CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE COMPRESIÓN.	48
10.1 Ecuaciones de Presión-Porosidad.	48
10.1.1. Ecuación de Heckel.	48
10.1.2. Ecuación de Kawakita.	51
11. MATERIALES Y MÉTODOS.	53
11.1. Materiales.	53
11.2. Equipos e Instrumentos.	53
11.2.1. Equipos.	53
11.2.2. Material de Vidrio.	53
11.2.3. Instrumentos.	53
11.3. Métodos.	54

11.3.1. <i>Elaboración de Mezclas a Comprimir.</i>	54
11.3.2. <i>Evaluaciones realizadas a los Diluentes-Aglutinantes y a las Mezclas Elaborada.</i>	55
11.3.3. <i>Compresión de los Diluentes Aglutinantes y las Mezclas Elaboradas.</i>	56
11.3.4. <i>Evaluación de los Comprimidos.</i>	57
11.3.5. <i>Cálculo de las densidades reales de las tabletas.</i>	58
11.3.6. <i>Colección de datos de presión.</i>	59
12. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.	61
121. <i>Reología y Humedad de los Polvos.</i>	61
122. <i>Cinética de Consolidación.</i>	61
123. <i>Evaluación a los comprimidos fabricados.</i>	65
12.3.1. <i>Resistencia a la Ruptura.</i>	72
124. <i>Aplicación de las ecuaciones de presión-porosidad.</i>	76
12.4.1. <i>Aplicación de la Ecuación de Kawakita.</i>	76
12.4.2. <i>Aplicación de la Ecuación de Heckel.</i>	78
125. <i>Perfiles de Compresión.</i>	82
13. DISCUSIÓN.	85
131. <i>Contenido de Humedad.</i>	85
132. <i>Ángulo de Reposo.</i>	85
133. <i>Índice de Carr e Índice de Hausner.</i>	87
134. <i>Densidades y Cinética de Consolidación.</i>	88
135. <i>Variación en las evaluaciones realizadas a los comprimidos.</i>	90
13.5.1. <i>Variación de Peso.</i>	90
13.5.2. <i>Espesor.</i>	90
13.5.3. <i>Resistencia a la Ruptura.</i>	90
13.5.4. <i>Porcentaje de Friabilidad.</i>	93
13.5.5. <i>Tiempo de Desintegración.</i>	95
136. <i>Variación de la Resistencia a la Ruptura.</i>	98
137. <i>Variación de los Parámetros de Kawakita.</i>	100
138. <i>Variación de los Parámetros de Heckel.</i>	103
139. <i>Variación en el Área Bajo la Curva.</i>	106
14. CONCLUSIONES.	110
15. REFERENCIAS.	113
16. APÉNDICES.	117
16.1. <i>Apéndice A.</i>	117
16.2. <i>Apéndice B.</i>	119

ÍNDICE DE FIGURAS

2. FORMAS ORALES SÓLIDAS	
<i>Figura 1. Diferentes tipos de comprimidos comúnmente empleados</i>	6
<i>Figura 2. Comparación de los niveles plasmáticos tras la absorción oral con diferentes comprimidos</i>	7
3. VÍAS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS Y TABLETAS	
<i>Figura 3. Esquemmatización del proceso de granulación por un granulador.</i>	10
4. DILUENTES-AGLUTINANTES UTILIZADOS EN COMPRESIÓN DIRECTA	
<i>Figura 4. Fórmula estructural de la Celulosa Microcristalina, $n \approx 200-300$.</i>	18
<i>Figura 5. Microfotografías de la celulosa microcristalina Avicel® PH 101 (izquierda) y Avicel® PH 102 (derecha) tomadas por microscopia electrónica de barrido.</i>	18
<i>Figura 6. Estructura de la α-Lactosa (izquierda) y la β-Lactosa (derecha).</i>	19
<i>Figura 7. Micrografía de Avicel® PH 102 HFE tomada por microscopia electrónica de barrido.</i>	25
5. MICROMERÍTICA Y REOLOGÍA DE LOS POLVOS	
<i>Figura 8. Diferentes formas de empaquetamiento de cuatro partículas de forma esférica.</i>	29
<i>Figura 9. Fuerza del Punzón superior vs. desplazamiento del mismo.</i>	31
6. OBJETIVOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN	
<i>Figura 10. Flujo vs. Densidad de bulto.</i>	33
<i>Figura 11. Efecto de los "Finos" en la Densidad de bulto.</i>	34
<i>Figura 12. Efecto de los "Finos" en los Vacíos Creados por las Partículas Gruesas o Grandes.</i>	34
7. TEORÍA DE LA COMPRESIÓN	
<i>Figura 13. Tipos de Estrés.</i>	36
<i>Figura 14. Tensión Compresiva.</i>	37
<i>Figura 15. Deformación Elástica vs. Deformación Plástica.</i>	37
<i>Figura 16. Estrés-Tensión Particular Real.</i>	38
<i>Figura 17. Esquemmatización del Proceso de Compresión.</i>	39
<i>Figura 18. Fuerza de Compactación vs. Fuerza o Dureza de la Tableta.</i>	41
<i>Figura 19. Gráfico de la Fuerza de Eyección.</i>	42
8. TABLETEADO	
<i>Figura 20. Sistema Simple de Tableteado.</i>	43
<i>Figura 21. Ciclo de Tableteado en una Máquina de una Sola Estación.</i>	43
<i>Figura 22. Perfil de Compresión arrojado por un sistema simple de tableteado.</i>	44
<i>Figura 23. Fuerzas Actuantes en un Sistema Simple.</i>	44

9. INSTRUMENTACIÓN

Figura 24. <i>Tableteadora Monopunzónica Instrumentada Korsch EK-0/DMS.</i>	45
Figura 25. <i>Perfil Fuerza vs. Tiempo.</i>	46
Figura 26. <i>Perfil Fuerza-Desplazamiento.</i>	47
Figura 27. <i>Perfil de la fuerza de eyección.</i>	47

10. CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE COMPRESIÓN

Figura 25. <i>Gráfico de Heckel.</i>	49
Figura 26. <i>Gráfico de las relaciones estrés-deformación.</i>	50
Figura 27. <i>Gráfico de Kawakita.</i>	52

11. MATERIALES Y MÉTODOS

Figura 28. <i>Determinación del ángulo de reposo.</i>	55
Figura 29. <i>Ecuaciones para determinar densidad consolidada (ρ_c), densidad aparente (ρ_a), Índice de Hausner (I.H.) e Índice de Carr (I.C.).</i>	56
Figura 30. <i>Aproximación geométrica para el cálculo del volumen de tabletas biconvexas.</i>	58
Figura 31. <i>Diagrama general de las actividades realizadas.</i>	60

12. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Figura 32. <i>Secciones de los gráficos de resistencia a la ruptura contra fuerza de compresión tomadas para regresión lineal.</i>	75
Figura 33. <i>Secciones de los Gráficos de Heckel tomadas para regresión lineal.</i>	81

ÍNDICE DE TABLAS

3. VÍAS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS Y TABLETAS

<i>Tabla 1. Comparación de las principales etapas involucradas en la fabricación de tabletas [8].</i>	11
<i>Tabla 2. Ventajas y desventajas de la granulación húmeda.</i>	12
<i>Tabla 3. Ventajas y desventajas de la compresión directa [8].</i>	12
<i>Tabla 4. Comparación de los procesos de granulación húmeda y compresión directa.</i>	14

11. MATERIALES Y MÉTODOS

<i>Tabla 5. Variación de la proporción de Lubricante y Principio Activo, expresado en %p/p.</i>	54
<i>Tabla 6. Formulaciones propuestas para la experimentación dadas en %p/p.</i>	54

12. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

<i>Tabla 7. Valores promedio del cálculo de densidades, Índice de Hausner (I.H.) e Índice de Carr (I.C.).</i>	61
<i>Tabla 8. Valores de % de humedad y ángulo de reposo.</i>	61
<i>Tabla 9. Resultados promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con ambos diluentes aglutinantes puros y sin la adición de algún otro componente a diferentes fuerzas de compresión.</i>	65
<i>Tabla 10. Resultados promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con las mezclas que contenían Avicel® PH 102 HFE (M_{1H}) y Avicel® PH 101 (M_{1P}) al 1% de estearato de magnesio y el 20% de acetaminofén a diferentes fuerzas de compresión.</i>	66
<i>Tabla 11. Resultados promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con las mezclas que contenían Avicel® PH 102 HFE (M_{2H}) y Avicel® PH 101 (M_{2P}) al 2% de estearato de magnesio y el 25% de acetaminofén a diferentes fuerzas de compresión.</i>	67
<i>Tabla 12. Resultados promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con las mezclas que contenían Avicel® PH 102 HFE (M_{3H}) y Avicel® PH 101 (M_{3P}) al 3% de estearato de magnesio y el 30% de acetaminofén a diferentes fuerzas de compresión.</i>	68
<i>Tabla 13. Resultados promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con las mezclas que contenían Avicel® PH 102 HFE (M_{4H}) y Avicel® PH 101 (M_{4P}) al 4% de estearato de magnesio y el 35% de acetaminofén a diferentes fuerzas de compresión.</i>	69
<i>Tabla 14. Resultados promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con las mezclas que contenían Avicel® PH 102 HFE (M_{5H}) y Avicel® PH 101 (M_{5P}) al 5% de estearato de magnesio y el 40% de acetaminofén a diferentes fuerzas de compresión.</i>	70
<i>Tabla 15. Densidad y Volumen de las tabletas fabricadas con los diluentes-aglutinantes y las 10 mezclas a cada valor de dureza esperada.</i>	71
<i>Tabla 16. Resultados del análisis de linealidad para Avicel® PH 102 HFE y las 5 mezclas elaboradas con el mismo.</i>	74
<i>Tabla 17. Resultados del análisis de linealidad para Avicel® PH 101 y las 5 mezclas elaboradas con el mismo.</i>	74
<i>Tabla 18. Constantes de Kawakita obtenidas para Avicel® PH 102 HFE y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.</i>	77

Tabla 19. Constantes de Kawakita obtenidas para Avicel® PH 101 y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.	78
Tabla 20. Parámetros de Heckel obtenidos para Avicel® PH 102 HFE y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.	80
Tabla 21. Parámetros de Heckel obtenidos para Avicel® PH 101 y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.	80
Tabla 22. Datos de Área Bajo la Curva (ABC) para Avicel® PH 102 HFE y las cinco mezclas elaboradas con el mismo a distintas fuerzas de compresión asociadas (F).	82
Tabla 23. Datos de Área Bajo la Curva (ABC) para Avicel® PH 101 y las cinco mezclas elaboradas con el mismo a distintas fuerzas de compresión asociadas (F).	82

13. DISCUSIÓN

Tabla 24. Evaluación de los valores de I.H. e I.C.	87
Tabla 25. Valores calculados de porosidad para Avicel® PH 102 HFE, Avicel® PH 101 y 5 las mezclas elaboradas con cada uno de éstos.	89

16. APÉNDICES

Tabla A-1. Datos particulares obtenidos de las pruebas reológicas y de humedad realizadas al Avicel® PH 102 HFE y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.	117
Tabla A-2. Datos particulares obtenidos de las pruebas reológicas y de humedad realizadas al Avicel® PH 101 y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.	117
Tabla A-3. Criterios de interpretación del ángulo de reposo [31].	118
Tabla A-4. Criterios de interpretación del Índice de Hausner (I.H.) [31]	118
Tabla A-5. Criterios de interpretación del Índice de Carr (I.C.) o factor de compresibilidad [31].	118
Tabla B-1. Valores promedio empleados en la construcción de los gráficos de consolidación y Kawakita para Avicel® PH 102 HFE y Avicel® PH 101.	119
Tabla B-2. Valores promedio empleados para la construcción de los gráficos de consolidación y Kawakita para M_{1H} y M_{1P} .	119
Tabla B-3. Valores promedio empleados para la construcción de los gráficos de consolidación y Kawakita para M_{2H} y M_{2P} .	119
Tabla B-4. Valores promedio empleados para la construcción de los gráficos de consolidación y Kawakita para M_{3H} y M_{3P} .	120
Tabla B-5. Valores promedio empleados para la construcción de los gráficos de consolidación y Kawakita para M_{4H} y M_{4P} .	120
Tabla B-6. Valores promedio empleados para la construcción de los gráficos de consolidación y Kawakita para M_{5H} y M_{5P} .	120
Tabla B-7. Valores resumidos empleados en la construcción de los gráficos de Heckel para Avicel® PH 102 HFE, Avicel® PH 101 y las cinco mezclas elaboradas con cada uno de éstos.	121

ÍNDICE DE GRÁFICOS

12. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Gráfico 1. Curva de Consolidación (Volumen en función del Número de Asentamientos). Reducción de volumen del Avicel® PH 101 y las cinco mezclas preparadas con el mismo.	62
Gráfico 2. Curva de Consolidación (Volumen en función del Número de Asentamientos). Reducción de volumen del Avicel® PH 101 y las cinco mezclas preparadas con el mismo.	62
Gráfico 3. Curva de Consolidación (Densidad en función Número de Asentamientos). Aumento de la densidad del Avicel® PH 102 HFE y las cinco mezclas preparadas con el mismo.	63
Gráfico 4. Curva de Consolidación (Densidad en función del Número de Asentamientos). Aumento de la densidad del Avicel® PH 101 y las cinco mezclas preparadas con el mismo.	63
Gráfico 5. Comparación de la resistencia a la ruptura para los comprimidos fabricados con Avicel® PH 102 HFE y las mezclas que lo contienen, en función de la Fuerza Máxima de Compresión.	72
Gráfico 6. Comparación de la resistencia a la ruptura para los comprimidos fabricados con Avicel® PH 101 y las mezclas que lo contienen, en función de la Fuerza Máxima de Compresión.	73
Gráfico 7. Gráfico de Kawakita para Avicel® PH 102 HFE y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.	76
Gráfico 8. Gráfico de Kawakita para Avicel® PH 101 y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.	77
Gráfico 9. Gráfico de Heckel para las tabletas fabricadas con Avicel® PH 102 HFE y Avicel® PH 101.	79
Gráfico 10. Gráfico de Heckel para las tabletas fabricadas con las cinco mezclas que contienen Avicel® PH 102 HFE.	79
Gráfico 11. Gráfico de Heckel para las tabletas fabricadas con las cinco mezclas que contienen Avicel® PH 101.	80
Gráfico 12. Perfiles de Fuerza de Compresión vs. Tiempo para Avicel® PH 102 HFE y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.	83
Gráfico 13. Perfiles de Fuerza de Compresión vs. Tiempo para Avicel® PH 101 y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.	83

13. DISCUSIÓN

Gráfico 14. Comparación del contenido de Humedad entre Avicel® PH 102 HFE, Avicel® PH 101 y 5 las mezclas elaboradas con cada uno de éstos.	85
Gráfico 15. Comparación del ángulo de reposo entre Avicel® PH 102 HFE, Avicel® PH 101 y 5 las mezclas elaboradas con cada uno de éstos.	86
Gráfico 16. Disminución de la Porosidad en función de la proporción de lubricante y principio activo adicionados.	89
Gráfico 17. Comparación de la variación de Dureza en función de la Fuerza Máxima de Compresión (F) y las proporciones adicionadas de lubricante y principio activo para los comprimidos fabricados con Avicel® PH 102 HFE y mezclas que lo contienen.	91
Gráfico 18. Comparación de la variación de Dureza en función de la Fuerza Máxima de Compresión (F) y las proporciones adicionadas de lubricante y principio activo para los comprimidos fabricados con Avicel® PH 101 y mezclas que lo contienen.	92

Gráfico 19. Comparación de la variación de Friabilidad en función de la Fuerza Máxima de Compresión (F) y las proporciones adicionadas de lubricante y principio activo para los comprimidos fabricados con Avicel® PH 102 HFE y mezclas que lo contienen.	93
Gráfico 20. Comparación de la variación de Friabilidad en función de la Fuerza Máxima de Compresión (F) y las proporciones adicionadas de lubricante y principio activo para los comprimidos fabricados con Avicel® PH 101 y mezclas que lo contienen.	94
Gráfico 21. Comparación de la variación del Tiempo de Desintegración en función de la Fuerza Máxima de Compresión (F) y la proporciones adicionadas de lubricante y principio activo para los comprimidos fabricados con Avicel® PH 102 HFE y las mezclas que lo contienen.	96
Gráfico 22. Comparación de la variación del Tiempo de Desintegración en función de la Fuerza Máxima de Compresión (F) y la proporciones adicionadas de lubricante y principio activo para los comprimidos fabricados con Avicel® PH 101 y las mezclas que lo contienen.	97
Gráfico 23. Variación de los valores de la Kc1 en función de la proporción de lubricante y principio activo adicionados.	99
Gráfico 24. Variación de los valores de la Kc2 en función de la proporción de lubricante y principio activo adicionados.	99
Gráfico 25. Variación de los valores de a en función de la proporción de lubricante y principio activo adicionados.	101
Gráfico 26. Variación de los valores de b en función de la proporción de lubricante y principio activo adicionados.	102
Gráfico 27. Variación de los valores de KH en función de la proporción de lubricante y principio activo adicionados.	104
Gráfico 28. Variación de los valores de P _y en función de la proporción de lubricante y principio activo adicionados.	105
Gráfico 29. Variación de los valores de A en función de la proporción de lubricante y principio activo adicionados.	106
Gráfico 30. Variación del Área Bajo la Curva en función de la proporción de lubricante y principio activo adicionados.	107
Gráfico 31. Variación del Área Bajo la Curva en función de la proporción de lubricante y principio activo adicionados.	108
Gráfico 32. Comparación de la variación del Área Bajo la Curva en función de la Fuerza Máxima de Compresión (F) y las proporciones adicionadas de lubricante y principio activo para los comprimidos fabricados con Avicel® PH 102 HFE y mezclas que lo contienen.	109
Gráfico 33. Comparación de la variación del Área Bajo la Curva en función de la Fuerza Máxima de Compresión (F) y las proporciones adicionadas de lubricante y principio activo para los comprimidos fabricados con Avicel® PH 101 y mezclas que lo contienen.	109

RESUMEN

El estudio de los fenómenos implicados en la formación de tabletas, para su posterior uso como unidades posológicas en una terapia farmacológica, ha venido introduciendo diversos avances tecnológicos que facilitan su fabricación y producción; sin embargo, la amplitud de este complejo campo de estudio permite que ante las posibles interrogantes resueltas, se vaya generando siempre una nueva, dejando de manera ventajosa las puertas abiertas a todas aquellas personas (estudiantes, docentes, químicos formuladores y científicos investigadores) que decidan dedicar parte de su trabajo a la contribución en áreas de la investigación farmacéutica.

El presente trabajo de investigación fue realizado con el objetivo de profundizar en el conocimiento de los fenómenos que tienen lugar durante la compresión de los polvos, particularmente en aquellos relacionados con las propiedades de compresibilidad y compactabilidad de los diluentes-aglutinantes utilizados en la vía de fabricación de comprimidos por compresión directa; el desarrollo de esta tesis surgió por el interés de la caracterización del comportamiento reológico y de compactabilidad de un nuevo tipo de coprocesado de celulosa microcristalina con manitol (**Avicel® PH 102 HFE**), lanzado al mercado farmacéutico mundial por *FMC BioPolymer*, y del cual, aún no existen los suficientes estudios en Latinoamérica que avalen las ventajas y desventajas de su uso en esta vía de obtención de tabletas.

Se decidió realizar un estudio comparativo entre las propiedades del menor grado de celulosa microcristalina (**Avicel® PH 101**) contra las mismas del coprocesado, analizando las mejoras que este ofrece en diversos parámetros críticos del proceso de compresión, como lo son: la capacidad de flujo, la compresibilidad y la compactabilidad de las mezclas de polvos en donde se incorpora; además de las ventajas obtenidas en las características de friabilidad, desintegración y resistencia a la ruptura de las tabletas fabricadas; evaluando así el efecto producido por la adición de proporciones crecientes de principio activo y lubricante sobre el desempeño de ambos diluentes-aglutinantes mediante la utilización de una máquina tableteadora instrumentada, la cual permite maximizar la confiabilidad de los resultados.

INTRODUCCIÓN

La vía oral constituye la vía más utilizada de administración de fármacos ^[1]. En la administración de medicamentos por esta vía, la forma galénica, los excipientes y las condiciones de fabricación desempeñan un importante papel en relación con la liberación del principio activo en la luz del tubo digestivo y también en lo relativo a la velocidad de absorción en el organismo ^[1,5].

Las formas farmacéuticas sólidas siguen siendo a nivel mundial las más empleadas^[3,16], siendo los comprimidos o tabletas, que se definen como una forma farmacéutica sólida derivada de los polvos, modificada por compactación mecánica y formulada de manera tal que cada uno represente una unidad posológica determinada, las más consumidas de todas ellas^[3, 9]. Se calcula que el 80% de los medicamentos comercializados para el humano constan de formas farmacéuticas sólidas ya que éstas presentan una mayor estabilidad química debido a la ausencia de agua, lo que les confiere tiempos de reposición más largos ^[1,10]; además, estas formas galénicas permiten resolver posibles problemas de incompatibilidades, enmascarar el sabor desagradable e incluso regular la liberación de los principios activos ^[9].

De una manera muy general, puede afirmarse que la industria farmacéutica se sirve de tres métodos para fabricar los comprimidos: la granulación por vía húmeda, la granulación por vía seca y la compresión directa ^[5], siendo esta última en donde aterriza el objeto de estudio de este trabajo ya que este proceso involucra generalmente el mezclado de un ingrediente activo farmacéutico con excipientes previo a la compactación ^[4]. Los excipientes seleccionados deben contener todos los requerimientos funcionales básicos como son: alta compactabilidad, buenas características de flujo, lubricación, desintegración y disolución para que una mezcla de excipientes-principio activo pueda ser directamente compresible y así se logre la producción de tabletas sobre una escala comercial ^[8,19]. Actualmente la celulosa microcristalina es, tal vez, el excipiente para compresión directa más utilizado por sus excelentes propiedades de compresibilidad y compactabilidad lo que la hace, en la mayoría de los casos, la principal elección como un diluyente-aglutinante en el desarrollo farmacéutico ^[26,40].

Por otro lado, el tableteado históricamente tiene una gran cantidad de publicaciones para tratar de elucidar los fenómenos implicados en el proceso de compactación de los polvos^[30,31] (llenado, reordenamiento, deformación, formación del compacto y eyección^[8,31]), el cual tiene un rol importante en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas; el no estudiar en forma adecuada las propiedades de las tabletas y sus materiales ha llevado a trivializar su diseño, desarrollo y manufactura, ese descuido acarrea problemas en las etapas de formulación que terminan afectando la vida del producto y en un caso extremo la integridad del paciente^[6,10].

En el caso particular se tiene el estudio de las propiedades de compactabilidad de los excipientes, en donde, se han desarrollado diversos modelos matemáticos que tratan de explicar

la relación entre la tensión y el estrés generados en el proceso ^[32,37], dichos modelos o ecuaciones describen el cambio de la densidad relativa en una columna de polvo en función de la presión aplicada ^[35]. Hoy en día, las dos ecuaciones matemáticas más utilizadas son las del modelo de Heckel y el modelo de Kawakita debido a que solo éstas han podido relacionarse con las características físicas de los materiales compactados.

Actualmente ha sido lanzado al mercado farmacéutico mundial un nuevo excipiente a base de un coprocesado de celulosa microcristalina con manitol. Retomando lo dicho con anterioridad al respecto de la caracterización de las propiedades de compresibilidad y compactabilidad, este excipiente no cuenta con algún estudio en Latinoamérica que soporte su eficacia y eficiencia en la fabricación de tabletas lo que brinda el tema principal de estudio y análisis para el presente trabajo

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar y comparar las propiedades generales (reológicas, micromeríticas y de compactabilidad) de un nuevo tipo de Celulosa Microcristalina Coprocesada con Manitol (Avicel® PH102 HFE) contra las del excipiente convencional (Avicel® PH101), utilizando los modelos experimentales de las ecuaciones de Heckel y Kawakita para analizar las ventajas y desventajas del excipiente innovador contra las del ya conocido en la fabricación de tabletas por Compresión Directa.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Comparar las propiedades de ángulo de reposo, densidad, consolidación, tamaño de partícula y humedad de ambos diluentes-aglutinantes puros y en su incorporación a mezclas con proporciones crecientes de lubricante y principio activo para la fabricación de tabletas por Compresión Directa.
- Evaluar las características de compactabilidad y compresibilidad de ambos diluentes-aglutinantes puros y en su incorporación a mezclas con proporciones crecientes de lubricante y principio activo para la fabricación de tabletas por compresión directa, utilizando una máquina tableteadora instrumentada y aplicando dos modelos matemáticos: Heckel y Kawakita.
- Analizar y evaluar las propiedades (resistencia a la ruptura, friabilidad y tiempo de desintegración) de las tabletas fabricadas con cada uno de los excipientes utilizados en el estudio comparativo.
- Analizar el efecto de la proporción de lubricante y principio activo sobre las propiedades de resistencia a la ruptura, friabilidad y tiempo de desintegración en las tabletas elaboradas.
- Evaluar la capacidad de carga y la sensibilidad al lubricante de cada uno de los excipientes, utilizando como modelo un fármaco con bajas propiedades de compactabilidad (Acetaminofén) y un lubricante que disminuye el desempeño de los diluentes-aglutinantes (Estearato de Magnesio)

HIPÓTESIS

La Celulosa Microcristalina (Avicel® PH101) es un excipiente usado en el proceso de compresión directa por sus excelentes propiedades de compresibilidad y compactabilidad, asociado al mecanismo de formación de los comprimidos por deformación plástica; mientras que el manitol sigue un mecanismo de fractura. Al haber un nuevo coprocesado de Celulosa Microcristalina con Manitol (Avicel® PH102 HFE), se espera un sinergismo entre las propiedades del polisacárido con el poliol, obteniendo mejoras ventajosas en las propiedades de compactabilidad, en el comportamiento reológico del polvo y de las mezclas que lo contengan, en las características micromeríticas del mismo encontrando una reducción de la sensibilidad al lubricante, por lo que se podrían trabajar proporciones mayores de este mismo compuesto, además de mostrar un incremento de la capacidad de carga facilitando así la producción y fabricación de comprimidos que cumplan los estándares de calidad; además de ser una nueva alternativa de elección para un excipiente de alto desempeño en esta vía de fabricación de tabletas.

1. INTRODUCCIÓN

La vía oral constituye la vía más utilizada de administración de fármacos ^[1]. En la administración de medicamentos por esta vía, la forma galénica, los excipientes y las condiciones de fabricación desempeñan un importante papel en relación con la liberación del principio activo en la luz del tubo digestivo y también en lo relativo a la velocidad de absorción en el organismo ^[1,5].

Las formas farmacéuticas sólidas siguen siendo a nivel mundial las más empleadas ^[3,16], siendo los comprimidos o tabletas, que se definen como una forma farmacéutica sólida derivada de los polvos, modificada por compactación mecánica y formulada de manera tal que cada uno represente una unidad posológica determinada, las más consumidas de todas ellas ^[3, 9]. Se calcula que el 80% de los medicamentos comercializados para el humano constan de formas farmacéuticas sólidas ya que éstas presentan una mayor estabilidad química debido a la ausencia de agua, lo que les confiere tiempos de reposición más largos ^[1,10]; además, estas formas galénicas permiten resolver posibles problemas de incompatibilidades, enmascarar el sabor desagradable e incluso regular la liberación de los principios activos ^[9].

De una manera muy general, puede afirmarse que la industria farmacéutica se sirve de tres métodos para fabricar los comprimidos: la granulación por vía húmeda, la granulación por vía seca y la compresión directa ^[5], siendo esta última en donde aterriza el objeto de estudio de este trabajo ya que este proceso involucra generalmente el mezclado de un ingrediente activo farmacéutico con excipientes previo a la compactación ^[4]. Los excipientes seleccionados deben contener todos los requerimientos funcionales básicos como son: alta compactabilidad, buenas características de flujo, lubricación, desintegración y disolución para que una mezcla de excipientes-principio activo pueda ser directamente compresible y así se logre la producción de tabletas sobre una escala comercial ^[8,19]. Actualmente la celulosa microcristalina es, tal vez, el excipiente para compresión directa más utilizado por sus excelentes propiedades de compresibilidad y compactabilidad lo que la hace, en la mayoría de los casos, la principal elección como un diluyente-aglutinante en el desarrollo farmacéutico ^[26,40].

Por otro lado, el tableteado históricamente tiene una gran cantidad de publicaciones para tratar de elucidar los fenómenos implicados en el proceso de compactación de los polvos ^[30,31] (llenado, reordenamiento, deformación, formación del compacto y eyección ^[8,31]), el cual tiene un rol importante en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas; el no estudiar en forma adecuada las propiedades de las tabletas y sus materiales ha llevado a trivializar su diseño, desarrollo y manufactura, ese descuido acarrea problemas en las etapas de formulación que terminan afectando la vida del producto y en un caso extremo la integridad del paciente ^[6,10].

En el caso particular se tiene el estudio de las propiedades de compactabilidad de los excipientes, en donde, se han desarrollado diversos modelos matemáticos que tratan de explicar la relación entre la tensión y el estrés generados en el proceso ^[32,37], dichos modelos o ecuaciones describen el cambio de la densidad relativa en una columna de polvo en función de la presión aplicada ^[35]. Hoy en día, las dos ecuaciones matemáticas más utilizadas son las del modelo de Heckel y el modelo de Kawakita debido a que solo éstas han podido relacionarse con las características físicas de los materiales compactados.

Actualmente ha sido lanzado al mercado farmacéutico mundial un nuevo excipiente a base de un coprocesado de celulosa microcristalina con manitol. Retomando lo dicho con anterioridad al respecto de la caracterización de las propiedades de compresibilidad y compactabilidad, este excipiente no cuenta con algún estudio en Latinoamérica que soporte su eficacia y eficiencia en la fabricación de tabletas lo que brinda el tema principal de estudio y análisis para el presente trabajo.

2. FORMAS ORALES SÓLIDAS

La vía oral constituye la vía más utilizada de administración de fármacos. En la administración de medicamentos por esta vía, la forma galénica, los excipientes y las condiciones de fabricación desempeñan un importante papel en relación con la liberación del principio activo en la luz del tubo digestivo y también en lo relativo a la velocidad de absorción en el organismo ^[1,5].

Las formas de administración oral se subdividen, en función de su estado físico, *en formas líquidas y formas sólidas*. Ambas presentan ventajas e inconvenientes y en este caso el objeto de estudio serán las formas farmacéuticas sólidas.

Las *formas sólidas*, presentan una mayor estabilidad química debido a la ausencia de agua, lo que les confiere tiempos de reposición más largos. Además, estas formas galénicas permiten resolver posibles problemas de incompatibilidades, enmascarar sabor desagradable e incluso regular la liberación de los principios activos ^[1,4].

2.1. Comprimidos

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas, cada uno de los cuales representa una unidad posológica determinada por contener uno o más principios activos ^[6]. Se obtienen aglomerando por compactación mecánica un volumen constante de partículas de polvo y están destinados a la administración por vía oral. Algunos comprimidos se ingieren enteros, otros masticados, otros se disuelven o dispersan en agua antes de su administración y otros deben permanecer en la boca para liberar allí el principio activo ^[1].

Las tabletas o comprimidos contienen en su formulación, además del principio activo, sustancias coadyuvantes comúnmente llamadas excipientes, las cuales, tienen que cumplir con una serie de propiedades como son: porosidad, densidad de partículas, propiedades de flujo, compactación, entre otras, ya que juegan un papel importante cumpliendo funciones básicas como lo son la compactabilidad, la fluidez, la lubricación, la desintegración y la disolución; todo esto contribuye a que el comprimido sea estable y eficaz ^[3].

Las formulaciones para la fabricación de comprimidos parten, por lo general, de diversas preformulaciones, las cuales se someten a una serie de ensayos experimentales para evaluar y determinar las proporciones óptimas de los componentes, además de proponer mejoras, a partir de esto aparece la formulación definitiva. Los ensayos son largos y requieren conocer todas las

características del principio activo, coadyuvantes y demás sustancias y compuestos asociados al proceso de fabricación.

A continuación se listan los componentes comúnmente encontrados en la formulación de los comprimidos ^[3,5]:

1. **Principio activo.** Pudiendo ser de alta o baja dosis.
2. **Diluyentes.** Sustancia inerte agregada con la finalidad de aumentar el volumen de aquellas formulaciones en donde la dosis del principio activo sea pequeña, teniendo así, cantidades suficientes de polvo para comprimir y por lo tanto la obtención de tabletas con buenas características ^[12].
3. **Aglutinantes.** Sustancia que se agrega a la formulación con el objetivo de favorecer la unión interparticular de la masa de polvos y la compactabilidad de la misma fabricando así tabletas de buenas características.
4. **Desintegrantes.** Son sustancias o una mezcla de ellas que promueven la disgregación de un comprimido a gránulos o partículas de polvo en un medio acuoso, rompiendo así las uniones fisicoquímicas formadas durante la compresión como son: las fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno, uniones de fusión, entre otras, incrementando el área superficial y facilitando la liberación del principio activo ^[12].
5. **Deslizantes.** Son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla de polvos y reducen el efecto adherente propio de los aglutinantes u algún otro componente de la formulación, de acuerdo a su mecanismo de acción pueden ser clasificados en dos tipos: los que hacen la superficie de las partículas del polvo mas regulares y aquellos que forman una capa protectora sobre la misma oponiéndose a la fricción durante el flujo ^[12].
6. **Lubricantes.** Son sustancias agregadas a la formulación para cumplir diversas funciones, donde la principal es evitar el pegado de las tabletas en la superficie de los punzones, además de reducir la fricción entre las partículas mejorando también las propiedades de fluidez de la mezcla de polvos.
7. **Aditivos.** Son aquellas sustancias que se agregan de acuerdo a los requerimientos de la formulación o del producto deseado y pueden ser edulcorantes, aromatizantes, colorantes, absorbentes, surfactantes, etc.

8. **Coadyuvantes.** Son todas aquellas sustancias que se adicionan con la finalidad de facilitar la compresión o bien la biodisponibilidad del principio activo (tiempo de desintegración corto o facilitando la solubilidad).

2.2. Tipos de Comprimidos

Los comprimidos son generalmente cilindros compactos cuyos extremos son planos o convexos y cuyos bordes pueden ser biselados. Pueden llevar hendiduras para su división, un símbolo u otras marcas ^[1].

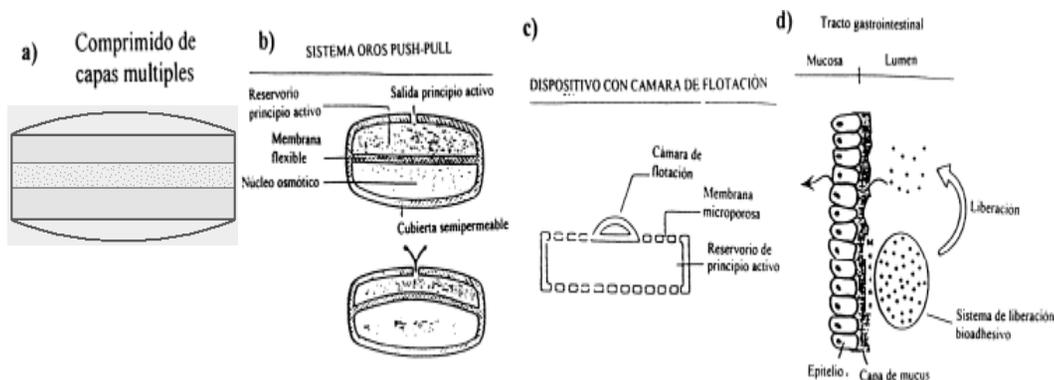
Existen otros tipos de comprimidos que van a administrarse por una vía diferente a la entérica, entre ellos se encuentran aquellos que, vía sublingual, van a permitir el tránsito directo del principio activo a la circulación sistémica; también existen comprimidos destinados a situarse en otras cavidades naturales del organismo, e incluso subcutáneamente (implantes). Todos estos comprimidos tendrán unas exigencias específicas, dependientes de su vía de administración ^[2].

Los comprimidos destinados a la administración oral pueden clasificarse en ^[2, 4]:

- **Comprimidos no recubiertos:** Son aquellos obtenidos por simple compresión. Están compuestos por el fármaco y los excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes).
- **Comprimidos recubiertos o grageas:** Son aquellos que tienen su superficie recubierta con una o varias capas de mezclas de sustancias poliméricas diversas las cuales rompen al llegar al estómago, como resinas naturales o sintéticas, gomas, gelatina, sustancias de carga inactivas e insolubles, azúcares, plastificantes, polioles, ceras, colorantes, y, en algún caso, aromatizantes y principios activos, con el objetivo de proteger al fármaco de la humedad y demás factores ambientales además de enmascarar sabores y olores desagradables. Los comprimidos recubiertos presentan una superficie lisa, a menudo coloreada y que puede estar pulida.
- **Comprimidos de capas múltiples:** Son aquellos obtenidos por múltiples compresiones con lo que se obtienen varios núcleos superpuestos, con distinta compactación en cada uno de ellos. Este tipo de comprimidos se utiliza bien para administrar dos o más fármacos incompatibles entre sí, o bien para obtener una acción más prolongada de uno de ellos. Otras veces, se pretende administrar un solo fármaco, pero compactados en núcleos concéntricos de diferente velocidad de liberación (figura 1a).

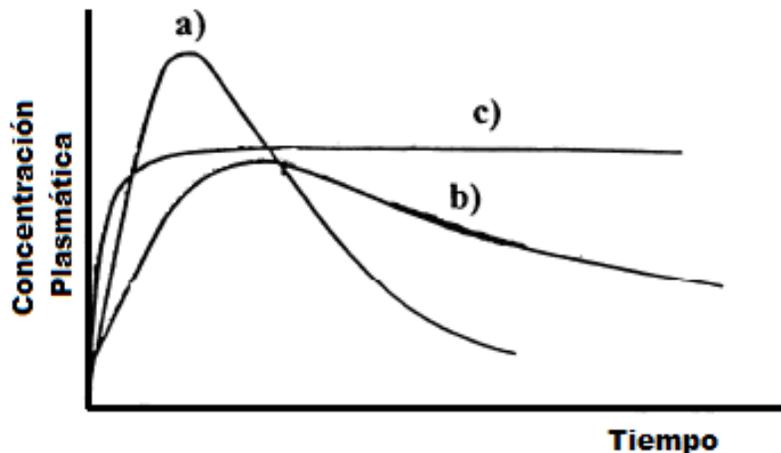
- **Comprimidos con cubierta gastrorresistente o entérica:** Son aquellos comprimidos de liberación retardada destinados a resistir las secreciones ácidas del estómago, disgregándose finalmente en el intestino delgado. Se emplean para proteger fármacos que se alteran por los jugos gástricos o para proteger a la mucosa gástrica de fármacos irritantes, preparados generalmente a partir de gránulos o partículas ya recubiertas con un recubrimiento gastrorresistente o en ciertos casos recubriendo los comprimidos con un recubrimiento entérico.
- **Comprimidos de liberación controlada:** Son aquellos comprimidos recubiertos o no recubiertos que se preparan con excipientes especiales, por procedimientos particulares o por ambos medios conjuntamente con la finalidad de modificar la velocidad, el lugar o el momento de liberación del principio activo. En estos comprimidos se emplea algún sistema que ejerce un control sobre la liberación del principio activo en el organismo, bien de tipo *espacial* controlando el lugar de liberación (como los sistemas flotantes o mucoadhesivos, representados en las figuras 1c y 1d); o *temporal* (se pretende liberar el fármaco al organismo de una forma planificada y a una velocidad controlada). Existen diversos sistemas que permiten la liberación temporal controlada del fármaco, el más popular es el llamado sistema OROS o “Microbomba osmótica” (figura 1b), el cual está constituido por un reservorio que contiene el fármaco, formado por un núcleo sólido con capacidad osmótica y rodeando el reservorio existe una membrana semipermeable que permite el paso del agua procedente del exterior del sistema. Cuando el comprimido entra en contacto con el jugo gastrointestinal, la penetración del agua produce la disolución del núcleo osmótico y la salida del medicamento por un orificio o zona de liberación, el tamaño del poro de la membrana semipermeable va a condicionar la mayor o menor entrada de agua y, por tanto, la velocidad de liberación del principio activo. Los comprimidos de liberación controlada incluyen comprimidos de liberación prolongada, comprimidos de liberación retardada, comprimidos de liberación pulsátil y comprimidos de liberación acelerada.

Figura 1. Diferentes tipos de Comprimidos comúnmente empleados. [2]



- **Comprimidos efervescentes:** Son aquellos comprimidos que se obtienen por compresión de un granulado de sales efervescentes, generalmente un ácido (ácido cítrico) y un álcali (bicarbonato sódico). Estas sustancias, en contacto con el agua, originan anhídrido carbónico que va descomponiendo la masa del comprimido y liberando el principio activo. Se suele emplear para administrar analgésicos (aspirina efervescente), preparados antigripales y sales de calcio o potasio.
- **Comprimidos bucales:** Son comprimidos destinados a disolverse íntegramente en la boca con objeto de ejercer una acción local sobre la mucosa. Se administran así fármacos antifúngicos (anfotericina B), antisépticos (clorhexidina), antiinflamatorios (succinato de hidrocortisona) o sialagogos (clorato potásico).

Figura 2. Comparación de los niveles plasmáticos tras la absorción oral con diferentes comprimidos. ^[2]



En la figura 2 se muestra una representación comparativa de los niveles plasmáticos alcanzados tras la absorción oral de diversos tipos de comprimidos: a) comprimidos no recubiertos, b) comprimidos de capas múltiples y c) sistema OROS de liberación controlada.

3. VÍAS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS Y TABLETAS

De una manera muy general puede afirmarse que la industria farmacéutica se sirve de tres métodos para fabricar los comprimidos, los cuales son ^[3,4]:

- Granulación Húmeda,
- Granulación Seca
- Compresión Directa.

Siendo la granulación húmeda y la compresión directa las dos vías más importantes de fabricación de tabletas, mientras que la granulación seca es utilizada con menor frecuencia.

A continuación se describen de manera general los procesos de fabricación de tabletas por granulación húmeda, granulación seca y compresión directa, siendo este último el proceso de mayor interés para este trabajo debido a que dentro del objeto de estudio del mismo se encuentran involucrados los excipientes utilizados para dicho proceso, analizando diferentes variables y fenómenos involucrados.

3.1. Granulación por vía húmeda

Se trata del método más utilizado en la industria farmacéutica como etapa previa a la fabricación de los comprimidos y se basa en la adición de un aglutinante disperso en un líquido para formar una disolución o una suspensión. Casi siempre se emplea agua, sin embargo, pueden emplearse también alcohol u algún otro disolvente orgánico.

El método convencional sigue varios pasos comenzando siempre con el pesaje de los componentes, seguido del proceso de mezclado en un mezclador simple si se usa mucho más diluyente que principio activo o en un mezclador más complejo (con dispositivo de amasado o agitación) si las cantidades son similares. Después de mezclar, el material se somete a un tamizado de seguridad, garantizando así, la óptima humectación por la posterior adición del aglutinante, el cual se encarga de ligar y unir las partículas de la mezcla de polvos. En ocasiones se puede utilizar un atomizador para este fin ^[5].

En la etapa siguiente se procede a la granulación propiamente dicha, operación que consiste en la aplicación de presión a la mezcla amasada o humectada haciendo que esta pase a través de

tamices con una determinada abertura de malla; dicha operación es conocida también con el nombre de tamizado húmedo.

Después de obtenidos los gránulos éstos se someten a un proceso de secado, el cual, persigue eliminar el líquido añadido para la humectación con el aglutinante. Se corre el peligro de eliminar el agua propia de las sustancias de la mezcla, teniendo que el grado óptimo de humedad del granulado corresponde a un rango entre el 2 y 3%. Para este fin se pueden emplear estufas secadoras, equipos de lecho fluido, radiaciones infrarrojas, ondas de radiofrecuencia, vacío y microondas.

Por último, los gránulos son tamizados de nuevo con la finalidad de lograr el tamaño deseado para los mismos empleándose varios tamices de diámetro progresivamente menor. El producto final obtenido se somete al proceso de compresión en alguna máquina tableteadora para la posterior obtención de los comprimidos o tabletas ^[3, 5].

Una de las desventajas claras de la granulación húmeda es que requiere de muchos controles durante el proceso, así como el control de varios puntos críticos como lo son: la velocidad de adición del líquido aglutinante, el tiempo de granulación, la velocidad del equipo (granulador), uniformidad de adición de la dispersión al granulado (puntos muertos), temperatura y tiempos de secado además de la distribución de la talla del gránulo; solo por mencionar los mas destacados. En general se considera a la granulación como un proceso complejo, por la gran cantidad de variables que pueden llegar a presentarse durante el proceso ^[19].

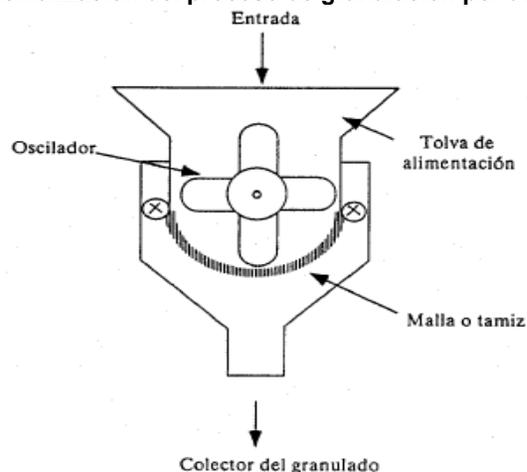
3.2. Granulación por vía seca

Este método, como su nombre lo indica, no involucra la humectación del material y por lo tanto no existe una etapa de secado, lo que lo hace ventajoso cuando se trabajan con principios activos hidrolábiles y/o termolábiles además de que ofrece una alternativa para la fabricación de comprimidos a partir de materiales que no cuentan con suficiente unión o adhesión intrínseca.

La vía de fabricación por granulación seca se basa en una etapa de mezclado de los ingredientes previamente pesados para después hacer uso de alguno de los dos tipos diferentes de granulación: la precompresión o "*slugging*" y la compactación con rodillos o "chilsonado", obteniendo para el primer caso, unas preformas o lingotes mientras que con el segundo caso se obtienen placas o láminas llamadas briquetas. Una vez llevados a cabo cualquiera de las dos operaciones antes mencionadas, el material se fragmenta obteniendo los gránulos por tamización; de igual forma, el producto final obtenido es sometido al proceso de compresión en alguna máquina tableteadora para la obtención de comprimidos ^[3,11].

Algunos de los inconvenientes principales de esta vía de fabricación son que se requiere de equipos especializados y que somete al material a un gran estrés mecánico ^[19].

Figura 3. Esquematación del proceso de granulación por un granulador. ^[5]



3.3. Compresión Directa

A principio de la década de los 60' la introducción de dos excipientes; Lactosa Spray-Dried (1960) y celulosa microcristalina Avicel (1964) ^[7], revolucionó la manera de fabricar tabletas con la posibilidad de producirlas de manera rápida y sencilla, en ese momento comenzó lo que conocemos ahora como tableteo por compresión directa. La compresión directa se convirtió rápidamente en la vía de primera opción para la producción de tabletas, en especial si el principio activo es hidrolábil y/o termolábil; Este proceso de fabricación puede definirse como el proceso por el cual las tabletas son formadas directamente por la compresión de la mezcla de polvos que contienen al principio activo y sus excipientes, y que no tiene ningún tratamiento previo de los mismos por procesos de granulación ^[12].

Esta es la vía de fabricación de mayor popularidad en la actualidad, ya que por presentar un mayor número de ventajas al reducir el número de operaciones unitarias, el costo y la posible alteración de los excipientes y activos en los procesos que involucren calor y humedad, hace que el tableteo sea simple y de una calidad elevada. Se utilizan excipientes comúnmente llamados diluentes-aglutinantes o "filler-binders", los cuales debido a sus altas propiedades de flujo, compactabilidad y compresibilidad, se agregan a las formulaciones en las proporciones óptimas para el formulador logrando que la mezcla resultante pueda ser llevada al proceso de compresión únicamente con los pasos previos de tamizado y mezclado ^[4,5].

Es necesario un eficaz diluyente-aglutinante como excipiente y debe tener buenas propiedades de compresión, compactación y consolidación incluso a concentraciones bajas (<30%) en la formulación. Las buenas características adhesivas de este material son una combinación de una

superficie áspera y porosa combinada con un mecanismo de atracción por fuerzas van der Waals y/o un mecanismo hidrofílico para la formación de enlaces que atan a los ingredientes activos al excipiente. Esta característica es necesaria para asegurar la buena mezcla de los principios activos y de excipientes además de que así se previene la segregación de los polvos ^[8].

3.4. Ventajas y Desventajas de las vías de compresión

Se describen de manera general en la tabla 1 las etapas principales en las que consisten las tres vías de fabricación de tabletas antes mencionadas, profundizando posteriormente en las tablas 2 y 3 al respecto de las ventajas y desventajas de los procesos de fabricación más empleados: granulación húmeda y compresión directa.

Tabla 1. Comparación de las principales etapas involucradas en la fabricación de tabletas. ^[12, 13]

ETAPA	Granulación Húmeda	Granulación Seca	Compresión Directa
1	Pesado de materiales.	Pesado de materiales.	Pesado de materiales.
2	Tamizado de seguridad de materiales.	Tamizado de seguridad de materiales	Tamizado de seguridad de materiales.
3	Mezclado del principio activo con la mitad del desintegrante.	Mezclado del principio activo con el diluyente, la mitad de desintegrante y una porción del lubricante.	Mezclado del principio activo con los excipientes.
4	Preparación del líquido aglutinante.	Precompresión para la formación de "Slugs".	COMPRESIÓN.
5	Granulación.	Trituración de los "Slugs".	
6	Uniformar el tamaño de de partícula. Tamizado húmedo.	Uniformar el tamaño de partícula por tamizado.	
7	Secado de los gránulos preparados.	Mezclado con el resto del desintegrante y lubricante.	
8	Tamizado del granulado seco.	COMPRESIÓN.	
9	Mezclado con el resto de desintegrante y lubricante.		
10	COMPRESIÓN.		

Es muy evidente que la compresión directa presenta una menor cantidad de etapas y operaciones en comparación a las dos otras vías de fabricación de tabletas, lo que resulta en un proceso con ciertas características ventajosas que lo hacen ser práctico y efectivo; sin embargo, al igual que los demás procesos, puede presentar ciertos inconvenientes si este no se controla adecuadamente.

En las tablas 2 y 3 se listan algunas ventajas y desventajas de las vías de fabricación de comprimidos por granulación húmeda y compresión directa, encontrando que ante una comparación de sus características existe una preferencia primaria hacia los procesos por compresión directa.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de la granulación húmeda.^[12]

Ventajas	Desventajas
Proporciona buenas propiedades de flujo.	No es conveniente cuando el principio activo es hidrolábil y/o termolábil.
Brinda cohesión a los materiales.	Gran cantidad de operaciones unitarias.
Previene la segregación de los materiales	Requiere de varios controles durante el proceso.
Pueden ser procesados sólidos con marcada variedad en el tamaño de partícula.	La disolución de los gránulos puede retrasar por la presencia del aglutinante.
	Pérdida del material durante el proceso.
	Proceso de fabricación costoso.

Tabla 3. Ventajas y desventajas de la compresión directa.^[12]

Ventajas	Desventajas
Proceso sencillo y económico.	Depende de la fluidez y compactabilidad del diluyente.
Menor número de operaciones unitarias, por tanto de menor equipo y espacio.	No es conveniente para concentraciones altas de principios activos con pobres propiedades de flujo.
Mayor control durante el proceso.	Dificultad de obtener tabletas de buena dureza para los principios activos de dosis alta.
Tiempos cortos de proceso.	El contenido del principio activo debe ser menor al 20-30% ó mayor al 1% en la formulación.
Menor costo (horas hombre y menor consumo de energía)	Se pueden presentar problemas de segregación en las mezclas.
Se requiere menor número de excipientes.	Sensibilidad al lubricante por parte de los diluentes-aglutinantes.
Eliminación de los problemas ocasionados por el calentamiento y la humedad.	Materiales con baja densidad de "bulto", producen tabletas muy delgadas
Mayor estabilidad física del producto terminado.	
Menores cambios en dureza y porosidad de las tabletas.	
Mejoramiento en tiempos de disolución por la rápida liberación del principio activo (biofarmacéutica)	

Comparado con el proceso de granulación húmeda, la compresión directa ofrece numerosas ventajas ya que requiere de menos operaciones unitarias en la producción lo que significa menos equipo y espacio, menores costos, menos tiempo de proceso así como poco consumo de energía. La

eliminación del paso de granulación húmeda incrementa la estabilidad de los fármacos que se pueden degradar con la humedad y/o el calor. Otra ventaja de la compresión directa es que generalmente las tabletas desintegran a partículas primarias más que en gránulos ^[12].

El incremento del área superficial para la disolución puede resultar en una rápida liberación del principio activo. Para la mayoría de las formulaciones de tabletas, es necesaria la adición de un desintegrante para obtener una rápida y buena desintegración del comprimido y ha sido demostrado que la eficiencia del desintegrante está fuertemente ligado a la naturaleza del Diluyente-Aglutinante.

El proceso de compresión directa tiene también algunas limitantes, por ejemplo, las tabletas pueden contener una dosis alta de un ingrediente activo que tiene pocas y pobres propiedades de compactabilidad, malas o pobres propiedades de flujo, y/o baja densidad aparente, lo que hace que no puedan ser preparados por este proceso debido a que los diluentes-aglutinantes tienen un limitado potencial de disolución y por lo mismo el peso y tamaño de la tableta estará limitado. De cualquier forma, si un ingrediente activo tiene mayores propiedades de compresión y fluidez, una buena proporción del mismo puede ser acarreado con éxito mediante el uso de estos excipientes ^[8].

Una de las limitantes de mayor peso e importancia para este proceso es el elevado costo de numerosos productos utilizados comparado contra los productos utilizados en la granulación vía húmeda.

Finalmente se muestra en la tabla 4 de manera general un análisis comparativo de los aspectos tecnológicos y económicos más relevantes del proceso de tableteado para la granulación húmeda y la compresión directa.

Tabla 4. Comparación de los procesos de granulación húmeda y compresión directa. [12, 13]

Parámetros	Granulación Húmeda	Compresión Directa
COMPACTABILIDAD	Ideal para principios activos con pobres propiedades de compactabilidad.	Dificultades para principios activos con dosis entre el 20-30% en la formulación.
FLUIDEZ	Buena fluidez en la mayoría de los casos.	Requiere de la adición de deslizante, antiadherente y lubricante.
MEZCLADO	Previene segregación de los materiales.	Posible segregación de los materiales.
GENERACIÓN DE POLVOS	Baja generación de finos	Mayor generación de finos.
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	Inducida por el amasado y secado.	Posible segregación de polvos en su transporte.
DESINTEGRACIÓN	Posibles problemas con los gránulos.	Depende de la naturaleza del diluyente.
DISOLUCIÓN	Es retardada por la disolución del gránulo.	Rápida disolución.
ESTABILIDAD	Posible degradación por calor y/humedad.	Mejor estabilidad.
COSTOS	Elevado en: equipo, horas hombre, tiempo, validación de proceso y energía	Elevado en materias primas.

4. DILUENTES-AGLUTINANTES UTILIZADOS EN COMPRESIÓN DIRECTA

Para que cualquier excipiente sea autorizado, éste debe cumplir con varios requisitos, algunos de ellos señalados por organismos como el International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) que define a los excipientes farmacéuticos como: “Sustancia, diferente al principio activo en la forma farmacéutica terminada, cuya seguridad ha sido evaluada apropiadamente y es incluido en un sistema de dosificación con el fin de auxiliar en el procesamiento, la manufactura, dar protección, soporte; otorgar estabilidad, bioequivalencia o aceptación del paciente; ayudar en la identificación del producto o mejorar cualquier otro de los atributos de seguridad y efectividad del sistema de dosificación durante su almacenamiento o uso” ^[12, 20].

El proceso de compresión directa involucra generalmente el mezclado de un ingrediente activo farmacéutico con excipientes previo a la compactación, los cuales deben contener todos los requerimientos funcionales para la producción de tabletas sobre una escala comercial. Los requerimientos funcionales básicos son: compactación, buenas características de flujo, lubricación, desintegración y disolución ^[19].

Cuando se seleccionan excipientes para compresión directa se deben considerar diversos factores como son: alta compactabilidad, buen flujo y propiedades de mezclado en ausencia de algún potencial de segregación para el principio activo y excipientes (un estado incompleto en el mezclado); baja sensibilidad al lubricante; buena estabilidad; que realce o beneficie la desintegración y disolución; sin interferencia con la biodisponibilidad del ingrediente activo; reproducibilidad lote a lote de las propiedades físicas y físico-mecánicas; continuidad, disponibilidad y aceptabilidad mundial; económicamente rentable; algunos de estos criterios son difíciles de obtener y lograr porque requieren una consistencia universal en las propiedades químicas y físicas de los excipientes para obtener reproducibilidad en la producción de las formas farmacéuticas ^[8, 21].

4.1 Requerimientos para los productos utilizados en Compresión Directa

El éxito en la compresión directa como procedimiento de manufactura de tabletas depende del uso de diluentes aglutinantes que fluyan fácilmente así como de que sean altamente compresibles. Se considera que el diluyente-aglutinante ideal para la compresión directa debe contar con las siguientes características ^[8, 21]:

1. Alta compactabilidad para asegurar la consolidación después de un decremento de la fuerza de compresión.

2. Buenas propiedades de flujo para asegurar un rápido, uniforme y homogéneo llenado de la matriz.
3. Buenas características de mezclado para evitar la segregación.
4. Reproducibilidad de lote a lote.
5. Alta densidad de “bulto”
6. Baja sensibilidad al lubricante.
7. Buena estabilidad a la humedad, calor y aire.
8. Químicamente inertes.
9. Compatibilidad con todas las sustancias en cualquier formulación y en cualquier parte de la misma.
10. No interferencia con la biodisponibilidad de los ingredientes activos.
11. Promover la desintegración de la tableta.
12. Promover la liberación del principio activo.
13. Posibilidad de reproceso sin la pérdida de las características del flujo o de compresibilidad.
14. Disponibilidad en el mercado mundial.
15. Relativamente rentable o de bajo costo.

Durante la fabricación de tabletas, los polvos están sujetos a significantes, y en algunos casos, masivas cargas mecánicas aplicadas, su comportamiento bajo estas circunstancias puede ser el factor principal que controla el éxito o la falla de la operación de fabricación implicada ^[8].

Es muy difícil que un solo diluyente-aglutinante posea todas las características antes señaladas teniendo abierta la elección del excipiente, o una combinación de estos, que presente el mejor desempeño de acuerdo a los requerimientos de la formulación a desarrollar. Dentro del mercado de excipientes para compresión directa existe gran variedad de productos y proveedores; en general los materiales identificados como de compresión directa son materiales a los cuales se les ha sometido a un tratamiento previo y presentan modificaciones que mejoran sus propiedades de flujo y compactabilidad. A continuación se hace una breve revisión de los excipientes para compresión directa, solo haciendo referencia a los mas empleados ^[12].

Como se mencionó con anterioridad, el proceso de compresión directa fue revolucionado por la introducción del Avicel® PH, celulosa microcristalina, aunque la lactosa “spray-dried” hubiera sido introducida un año antes. En combinación, estos dos excipientes son usados en la mayoría de las formulaciones para compresión directa, sin embargo, otros excipientes ó diluentes-aglutinantes (“filler-binders”), han aparecido en el mercado farmacéutico en las últimas 3 décadas.

Los excipientes más importantes, identificados a continuación, son usados como aglutinantes directamente compresibles, no obstante, algunos grados de estas clases de excipientes son también utilizados como aglutinantes en el proceso de granulación húmeda.

4.2 Celulosa

La celulosa es un producto natural conformado químicamente por unidades de glucosa unidas por un enlace β -1,4-glucosídico, y forma la base de muchos excipientes usados en productos farmacéuticos que se comercializan diariamente, el grado farmacéutico de la celulosa es obtenido por cualquier proceso, ya sea mecánico o químico, o a través de una combinación de ambos. La celulosa pura puede ser obtenida y producida mecánicamente o siguiendo un tratamiento basado en la adición de ácido clorhídrico, teniendo que el polvo resultante es polvo de celulosa, o celulosa microcristalina; la celulosa pulverizada tiene una baja compresibilidad en comparación con la celulosa microcristalina, y generalmente no se usa en formulaciones diseñadas para el proceso de compresión directa ^[8].

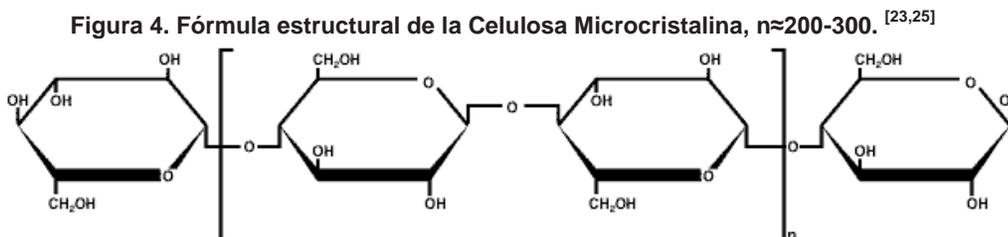
4.2.1 Celulosa Microcristalina

La celulosa Microcristalina es descrita como una purificada, parcialmente depolimerizada, celulosa preparada mediante el tratamiento de la alfa celulosa, la cual es obtenida con aceites minerales a manera de pulpa proveniente del material fibroso de las plantas; esta pulpa es filtrada para purificarse nuevamente y finalmente se somete al proceso de *Spray-Dried*, obteniéndose microcristales de color blanco, inodoros e insípidos ^[20, 22].

De las celulosas, la celulosa microcristalina, es la sustancia que mas a menudo se usa en el tableteado como aglutinante, desintegrante, auxiliar para el flujo y excelente para la fabricación de comprimidos vía compresión directa. Tiene excelentes propiedades de compactabilidad y compresibilidad lo que la hace ser muy buena como un diluyente-aglutinante en seco, es decir, ante una vía de fabricación que no involucre humedad. Durante el proceso de compresión se cree que la celulosa microcristalina experimenta una deformación por diversos mecanismos; produce tabletas duras a bajas fuerzas de compresión y puede ser usado solo o en combinación con otros excipientes directamente compresibles, como la lactosa, el almidón, etc.; sus fuertes propiedades para la formación de enlaces son debidas a los puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo en las partículas deformadas plásticamente adyacentes a las mismas partículas de celulosa.

La compresibilidad de la celulosa microcristalina depende de su contenido de humedad. Se ha sugerido que, a un equilibrio de humedad del 5%, la mayor parte del agua estará dentro de la estructura porosa de la celulosa microcristalina, y de la porción mas grande de este límite de humedad, se espera que forme puentes de hidrógeno con pequeñas unidades de celulosa dentro de

la partícula. En granulación húmeda, la celulosa microcristalina, también actúa como un aglutinante y permite la rápida adición de las soluciones granuladoras por su habilidad para absorber agua. Es el mejor excipiente esferonizador y las esferas que produce tienen un buen aspecto y son poco friables [8].

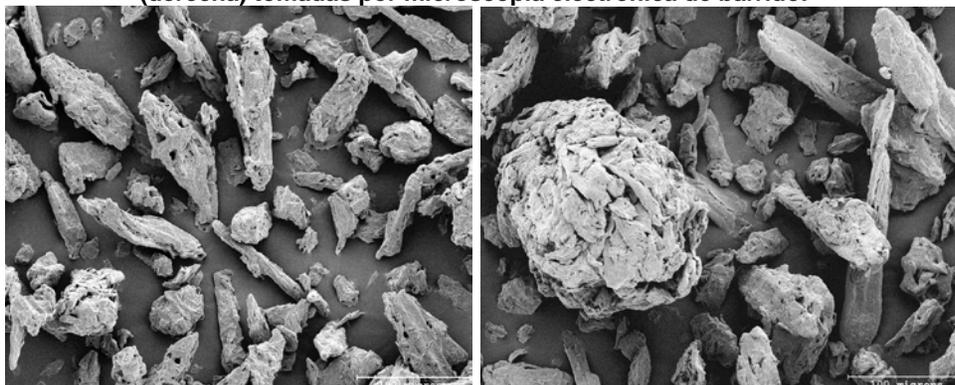


En formulaciones para compresión directa, la celulosa microcristalina puede mejorar las características de flujo. El grado en donde se encuentra el tamaño de partícula más grande, como el PH-200, pueden ser usados en formulaciones que presentan problemas con el flujo. Esto se atribuye a la forma más redondeada de las partículas del PH-200 comparado con el PH-102. Las propiedades de compactación del PH-102 y del PH-200 son esencialmente las mismas.

La morfología y talla de la partícula son definidas por el fabricante según el grado que se requiera, las mejores celulosas microcristalinas en compresión directa presentan una morfología semiesférica que les brinda fluidez, la talla de partícula puede oscilar entre 60 y 180 μm dependiendo de su grado y proveedor. Entre las ventajas más importantes de la celulosa microcristalina, se encuentra las tabletas fabricadas con esta presentan un coeficiente de fricción tan bajo que puede no requerir adición de lubricante, tiene un alto potencial de disolución, forma comprimidos desintegrantes y el mecanismo de formación del compacto es principalmente por deformación plástica [24].

Las principales limitaciones de la celulosa microcristalina son que presenta una densidad de “bulto” relativamente baja, tiene sensibilidad al lubricante y es un material higroscópico además que es afectado de manera importante por el contenido de humedad [20].

Figura 5. Microfotografías de la celulosa microcristalina Avicel® PH 101 (izquierda) y Avicel® PH 102 (derecha) tomadas por microscopía electrónica de barrido. [8]



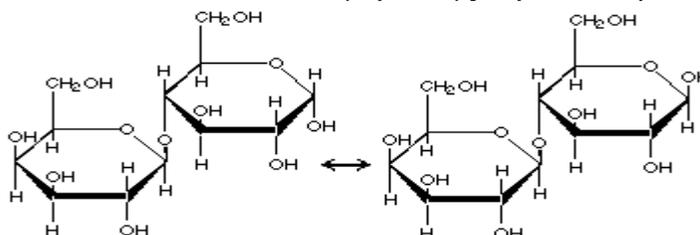
La figura 5 muestra las diferencias significativas entre la morfología de las partículas del **Avicel® PH 101** y del **Avicel® PH 102**, las cuales le brindan al grado mayor de celulosa microcristalina buenas propiedades de flujo, mejores propiedades de compresibilidad y compactabilidad.

4.3 Azúcares

4.3.1 Lactosa

La lactosa es un disacárido natural producido a partir de la leche de vaca y el cual contiene aproximadamente 4.6% de lactosa, correspondiente a aproximadamente 38% de los sólidos secos, se usa ampliamente en la industria farmacéutica para la fabricación de comprimidos, polvos y aerosoles, es un disacárido formado por una unidad de galactosa y otra de glucosa, también es constituyente de todas las leches procedentes de mamíferos, su producción a niveles industriales usa como materia prima a los subproductos generados en la producción de quesos ^[22]. La lactosa presenta un fenómeno anomérico, existiendo en dos formas isoméricas, la α -lactosa (anhidra y monohidratada) y la β -lactosa (anhidra), cualquiera de estas pueden ser de forma cristalina o amorfas; la α -lactosa cristalina ocurre en la monohidratación de las formas anhidras, mientras que la forma amorfa pura de lactosa no está disponible comercialmente y está generalmente presente en formas modificadas de lactosa en cantidades variantes ^[8,12].

Figura 6. Estructura de la α -Lactosa (izquierda) y la β -Lactosa (derecha). ^[21]



4.3.2 Lactosa “Spray Dried” Monohidratada

La α -lactosa monohidratada se emplea comúnmente como diluyente-aglutinante de tabletas, pero también a partir de ésta se obtiene a la *Lactosa “Spray Dried”* (Lactosa SD); en su manufactura una dispersión de pequeños cristales de Lactosa amorfa son atomizados sobre cristales de α -lactosa obteniéndose partículas esféricas de cristales de α -lactosa monohidratada (80-85%) unidos a Lactosa amorfa (15-20%). La adición del amorfo de Lactosa proporciona mejores propiedades de compactabilidad. Tras este proceso se obtienen partículas de forma muy esférica; esta característica le proporciona a la Lactosa SD las buenas propiedades de flujo ^[9,20].

Este compuesto está específicamente diseñado para compresión directa, y es particularmente conveniente para ingredientes activos que no comprimen bien. Es usado en una proporción aproximada del 15% sobre la cantidad total de la formulación y a veces es preferida en una combinación con celulosa microcristalina, dependiendo de las propiedades físicas y físico-mecánicas del ingrediente activo. Debido a su solubilidad, es menos probable que la lactosa “spray dried” monohidratada provoque un incremento del tiempo de disolución in vitro del principio activo de la tableta. La compresibilidad de la lactosa “spray dried” no es afectada por la humedad y posee una baja sensibilidad al lubricante sobre la compresión ^[8].

4.3.3 Alfa-Lactosa Monohidratada

Comúnmente referida como lactosa, hidrolactosa o lactosa regular. Este aglutinante generalmente es utilizado en su forma pulverizada para la fabricación de tabletas pero medio de la granulación húmeda y en compresión directa se puede utilizar un grado mayor, el grado regular o algún tamizado de la fracción cristalina debido a su excelente fluidez. La alfa-lactosa monohidratada contiene una molécula de agua, la cual corresponde al 5% del agua de cristalización. En la práctica es combinada, a menudo, con celulosa microcristalina, la cual incrementa los tiempos de desintegración en las tabletas que las contienen, sin embargo, la resistencia a la ruptura se incrementa proporcionalmente al porcentaje presente de celulosa ^[8,19].

4.3.4 Alfa-Lactosa Anhidra

Las propiedades de compactabilidad de la alfa-lactosa monohidratada se ven incrementadas por una deshidratación química o térmica de los cristales, durante la deshidratación, los agregados de la alfa-lactosa anhidra son formados a partir de cristales simples monohidratados. La alfa-lactosa anhidra raramente se usa sola en formulaciones para compresión directa debido a sus carentes propiedades de desintegración; es usada en combinación de celulosa microcristalina ^[8,19].

4.3.5 Beta-Lactosa Anhidra

Los productos comerciales consisten en cristales aglomerados extremadamente finos, producidos por el secado con rodillos de una solución de alfa-lactosa monohidratada, seguido de un tamizado. La beta-lactosa fue diseñada para métodos de compresión directa; el producto no es higroscópico, y es un excipiente ideal para fármacos sensibles a la humedad ^[8,19].

4.3.6 Lactosa Aglomerada

Las formas granulares de la alfa-lactosa monohidratada mejoran las propiedades de compactabilidad y flujo de este mismo compuesto. En las formulaciones para compresión directa, se usa en combinación con celulosa microcristalina ^[19].

El mecanismo de deformación de la lactosa, en cualquiera que sea su presentación comercial, principalmente es por fragmentación, entre sus ventajas podemos encontrar que no se ve afectada por la adición de lubricantes, pero como inconvenientes presenta bajo potencial de disolución generando comprimidos no desintegrantes, pero solubles, requiere altas fuerzas de compresión para formar comprimidos de buenas características aunque se ha reportado que a presiones cercanas a los 140 MPa los comprimidos presentan decapeo y/o laminación ^[9]; como efecto adverso, los pacientes que tienen intolerancia a la Lactosa pueden verse afectados.

4.4 Otros Azúcares

4.4.1 Azúcar Compresible

Los cristales de sucrosa tienen un muy buen flujo, pero pobres propiedades de compactabilidad. Para prevenir y remediar este problema, la sucrosa comúnmente es modificada hacia un compuesto compresible; esta forma modificada se conoce como Azúcar Compresible NF y los productos que caen dentro de esta categoría son compuestos de sucrosa que contienen almidón, malto-dextrina, o azúcar invertida ^[8].

La compactabilidad del azúcar compresible depende de su contenido de humedad (una humedad equilibrada y óptima se considera al 0.4%). Debido a la alta solubilidad de la sucrosa, las tabletas que contienen azúcar compresible como aglutinante no desintegran, pero mientras va disolviendo el azúcar, el principio activo se va liberando.

La dextrosa está disponible en las formas anhidra y monohidratada; la forma anhidra presenta pobres propiedades de compresibilidad, sin embargo, una mezcla 50:50 de dextrosa monohidratada con dextrosa anhidra produce comprimidos con buenas características.

4.4.2 Dextratos

Los dextratos son compuestos obtenidos a partir de la purificación de una mezcla resultante de la degradación enzimática controlada del almidón. Esta mezcla contiene aproximadamente un 93-99% de dextrosa, la cual, también presenta las formas anhidra y monohidratada.

Debido a su sabor dulce y la solubilidad de estos compuestos en medio acuoso, se recomiendan en formulaciones que vayan encaminadas a la fabricación de tabletas masticables ^[21],

4.5 Almidón y Derivados de Almidón

El almidón y sus derivados están entre los 9 excipientes que comúnmente se emplean en las formulaciones para tabletas, sin embargo, su utilidad se ha visto disminuida debido al uso de los diluentes-aglutinantes antes mencionados. Dependiendo del tipo de almidón, su función puede variar entre un desintegrante, algún agente aglutinante o como diluyente-aglutinante, siendo aquellos procedentes del maíz, trigo y arroz (modificado por la partición parcial o total del grano mediante métodos químicos o mecánicos), los que comúnmente se emplean ^[8].

El almidón no es un compuesto simple ya que presenta una mezcla de diferentes polímeros naturales de elevado peso molecular y que consisten en unidades D-glucopiranosas conectadas por enlaces alfa 1-4. Los dos polisacáridos principales son amilosa, el cual es un polímero lineal y que comprende el 27% del total, y amilopectina, el cual es un polímero ramificado.

Este producto es usado presenta buenas propiedades desintegrantes en las tabletas que lo contienen, pero las pobres propiedades de flujo y la pérdida de la formación de enlaces y la compresibilidad en las formulaciones que lo presentan, lo hace menos viable para utilizarlo en compresión directa; su mecanismo de deformación es plástico, tiene sensibilidad a los lubricantes, requiere altas fuerzas de compresión para formar comprimidos con buenas características, sin embargo, los comprimidos obtenidos pueden presentar tendencias a la friabilidad y al decaído ^[20].

4.5.1 Almidón Pregelatinizado

El almidón pregelatinizado es obtenido por mecanismos químicos o mecánicos, los cuales rompen la estructura del gránulo de almidón en presencia de agua, posteriormente existe un incremento de la temperatura que provoca una gelatinización parcial de este compuesto; químicamente el almidón pregelatinizado es 80% amilosa-amilopectina, 5% amilosa libre y 15% amilopectina libre.

El almidón pregelatinizado actúa como aglutinante y también como desintegrante. Las ventajas de tener un proceso de pregelatinización son que se combinan diversas funciones como son las de un diluyente, un aglutinante y un desintegrante; presenta pobres propiedades de flujo mientras que la compactabilidad es buena, sin embargo, posee una significativa sensibilidad al lubricante ^[8,20].

4.6 Sales Inorgánicas

Las 3 sales inorgánicas que más empleadas son: Fosfato Dicálcico, Fosfato Tricálcico, Fosfato Dibásico de Calcio, siendo este último el compuesto más común en los procesos de compresión directa. Esta sal debe de ser utilizado con precaución para los ingredientes activos que tengan una solubilidad limitada en medio acuoso porque podría impedir su disolución ^[8,12].

Este compuesto es ligeramente alcalino y no debe de ser utilizado con ingredientes activos que sean sensibles a pH's cercanos y por arriba de 7; es uno de los excipientes mas abrasivos y puede afectar el rendimiento y la durabilidad de las herramientas de tableado ^[8].

4.6.1 Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado

Es la sal inorgánica de uso mas común como diluyente-aglutinante, y es sintetizada por un proceso complejo que parte del ácido fosfórico y otras sales; tiene buenas propiedades de flujo, su mecanismo de formación de comprimidos es por fragmentación; requiere de la adición del lubricante, pero su principal desventaja es que por ser un material que no disuelve en agua, las tabletas obtenidas son insolubles en medios acuosos, así que requieren de desintegrantes muy potentes ^[9].

4.7 Polioles

Los polioles utilizados en el proceso de fabricación de tabletas incluyen al manitol, al sorbitol y al xilitol, siendo el manitol el compuesto de interés para este trabajo.

Químicamente el sorbitol es un isómero del manitol, sin embargo, la diferencia existente entre ambos es la higroscopicidad y la solubilidad; el sorbitol es higroscópico a un 65% de humedad relativa mientras que el manitol es un excipiente no higroscópico; el sorbitol tiene una solubilidad mayor en medio acuoso en comparación al manitol ^[8,19].

4.7.1 Manitol

Se han caracterizado cuatro formas polimórficas de este compuesto: alfa, beta, gamma y la no identificada, sin embargo, ante una presión de compactación aplicada, no existen reportadas transiciones hacia cualquiera de los cuatro diferentes estados polimórficos.

El manitol es comúnmente usado para la fabricación de tabletas masticables vía granulación húmeda; el polvo de manitol presenta pobres propiedades de compactabilidad y flujo, mientras que las

formas granulares de este compuesto, comercializadas para la fabricación de tabletas por compresión directa, poseen una excelente fluidez y compactabilidad ^[8].

4.8 Excipientes Coprocesados

Los excipientes coprocesados no han ganado popularidad debido a su disponibilidad en rangos muy limitados. Es muy importante la completa flexibilidad en la selección de los excipientes y sus rangos o proporciones para el desarrollo de formulaciones con nuevos ingredientes activos ya que las combinaciones de excipientes son producidas generalmente para hacer uso de las ventajas de cada uno de los componentes y para superar desventajas específicas ^[8, 20].

La funcionalidad de las combinaciones de excipientes se ve incrementada por un proceso especial en el que éstas son combinadas. Dichas combinaciones aplicadas en compresión directa han añadido valor a las simples características físicas de los excipientes utilizados; por esta razón, las mezclas empleadas en esta vía de fabricación que ya están listas para usarse fueron ofrecidas por diferentes proveedores en el pasado ^[20].

Un claro ejemplo son aquellos coprocesados que involucran en su composición a la celulosa microcristalina con un desintegrante ^[26], a la celulosa microcristalina con un deslizante o lubricante ^[22], a la celulosa microcristalina con fosfato dicálcico dihidratado y en el caso particular para este trabajo, el coprocesado que contiene en su composición una mezcla de celulosa microcristalina con manitol ^[15] (Avicel® PH 102 HFE). Debido a su limitación en cuanto al uso de estos compuestos, el desarrollo de nuevas formulaciones se dificulta y esto puede no ser una óptima condición para la sustancia activa o para la dosis de la tableta por fabricar.

En años recientes un cierto número de combinaciones de excipientes fueron introducidas utilizando ingeniería de partículas para el diseño de productos a manera de mezcla para compresión directa. Ha sido demostrado que el uso de mezclas especiales de excipientes duplican las ventajas de los materiales originales mientras se superan sus respectivas desventajas. Sus características más importantes son el incremento en las propiedades formadoras de enlaces, la elevada compactabilidad, las buenas propiedades de flujo, la reducción en la sensibilidad al lubricante y su facilidad de mezclados en las formulaciones ^[20].

4.8.1 Avicel® PH 102 HFE

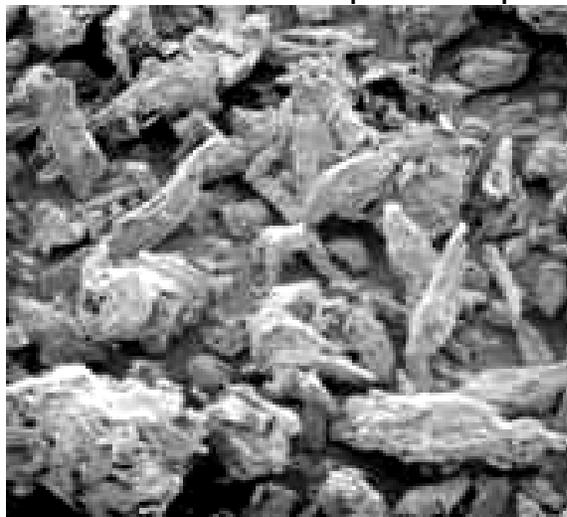
El Avicel® PH 102 HFE es un nuevo excipiente obtenido por un proceso similar al “Spray-Drying” denominado “Co-Spray-Drying”, en el cual se agrega por atomización una solución coloidal de manitol a los cristales de celulosa microcristalina; dicho proceso involucra un incremento de temperatura por la

aplicación de aire caliente o gas que ayuda a recuperar la mezcla de manitol-celulosa microcristalina como un coprocesado a manera de polvo. La composición final de la mezcla contiene un 10% de manitol aproximadamente ^[15,16].

La vía de obtención hace que este excipiente innovador presenta un sinergismo entre las propiedades de los elementos que lo componen, teniendo una utilidad y funcionalidad mayor en comparación al uso individual del manitol y celulosa microcristalina, o en una mezcla de polvos donde se adicionen ambos ^[15,17]. El Avicel® PH 102 HFE ofrece y muestra mejoras en la compactabilidad de las formulaciones que lo contengan debido al efecto sinérgico combinado entre el mecanismo de deformación plástica de la celulosa microcristalina y la fragmentación propia del manitol; disminuye los tiempos de desintegración de las tabletas fabricadas con el mismo debido a sus buenas propiedades desintegrantes y presenta muy buenas características de flujo por el alto grado de esfericidad en sus partículas, no obstante, este coprocesado presenta una morfología particular así como una talla de las mismas similares al Avicel® PH 102 (90µm) ^[16,18].

En comparación a los grados tradicionales de celulosa microcristalina, particularmente para este trabajo Avicel® PH 101 y Avicel® PH 102; este coprocesado tiene ventajas significativas que pueden resolver problemas frecuentes en la formulación de mezclas para compresión directa, además, se ha reportado que cuenta con una sensibilidad al lubricante mucho menor ^[17].

Figura 7. Micrografía de Avicel® PH 102 HFE tomada por microscopia electrónica de barrido. ^[15]



5. MICROMERÍTICA Y REOLOGÍA DE LOS POLVOS

La micromerítica es la ciencia que estudia a las partículas pequeñas, siendo éstas, materia con dimensiones físicas definidas. La micromerítica incluye la medición de parámetros como tamaño y distribución de partícula, su forma, ángulo de reposo, porosidad, densidad verdadera, y densidad aparente.

Por otro lado, la reología es la ciencia encargada del estudio de las propiedades de flujo de algún compuesto, en este caso aplicado hacia los polvos, en donde, buenas propiedades de flujo de los excipientes y de los mismos principios activos conllevarán a una estrecha relación con la adecuada formación de los comprimidos ^[7].

5.1 Tamaño de partícula

Existen varios métodos para determinar el tamaño de partícula de los polvos entre los cuales se encuentran ^[11]:

- Análisis de mallas
- Difracción de rayos X
- Escaneo por rayo Láser

Siendo las 2 últimas las mas modernas y aceptadas por su practicidad y precisión. El análisis de mallas involucra un proceso con una serie de tamices de diferente número o apertura, en donde, se aplican una serie de ecuaciones algebraicas a los resultados obtenidos en la prueba para la determinación de los distintos parámetros medibles a una masa de polvo.

5.2 Capacidad de flujo

Uno de los requisitos que debe cumplir un material para que se pueda comprimir es el de tener muy buena fluidez. Uno de los parámetros para medir la capacidad de flujo de los materiales es el ángulo de reposo, el cual es el ángulo de la pendiente formada por el cono producido respecto al plano horizontal cuando se deja caer libremente un material desde un embudo de vidrio. El ángulo de reposo está influenciado por el tamaño, forma, volumen, superficie, contenido de humedad y orientación de las partículas que conforman la masa de un polvo. Entre menor sea el ángulo de reposo, mayor será el flujo del material y viceversa ^[7].

Existen dos tipos de ángulo de reposo, el ángulo de reposo estático y el ángulo de reposo dinámico.

El ángulo de reposo estático es aquel formado por el material cuando se desliza por si mismo, mientras que el ángulo de reposo dinámico es aquel formado por el movimiento de las partículas de una masa de polvo y se presenta en todas las operaciones que se relacionen directamente con el flujo del material (cargue, descargue, alimentación de las cámaras de compresión en una máquina tableteadora)^[7].

5.3 Factores que afectan el ángulo de reposo

- a) **Forma.** Las partículas esféricas tienen muy buen flujo, contrario a lo que sucede con las partículas que son muy irregulares. Por esta razón, es de esperarse que los granulados formados por partículas lisas o esféricas presenten ángulos de reposo muy aplanados y viceversa.
- b) **Tamaño.** Si se toma el tamaño independiente de la forma y densidad de la partícula, se puede esperar que las partículas con tamaños inferiores a 75 μm no fluyan debido a su alta cohesión, y que las partículas con tamaños en el rango de 250 –2000 μm tengan muy buen flujo.

Las fuerzas de cohesión y de rozamiento influyen directamente en la forma del cono, especialmente en las partículas finas; para disminuir esta cohesión y rozamiento, se utilizan unas sustancias llamadas lubricantes que se adicionan al polvo en cantidades muy pequeñas^[7].

5.4 Velocidad de Flujo

En general, se acepta que los polvos están formados por partículas sólidas de una composición química igual o distinta, pero con diámetros equivalentes o inferiores a 1000. En farmacia, los polvos se utilizan sobre todo para producir comprimidos y cápsulas; junto a sus propiedades de mezcla y compresión, la capacidad de flujo de un polvo tiene una importancia crítica para la producción de formas farmacéuticas. Algunas de las razones para producir polvos farmacéuticos que fluyan libremente son las enumeradas a continuación^[10]:

1. Alimentación uniforme de la tolva a los mecanismos de fabricación de comprimidos, o para el llenado de cápsulas, lo que permite una compactación uniforme de las partículas y un cociente volumen/masa constante que mantiene la uniformidad del peso de las tabletas.
2. Llenado reproducible de la matriz de los comprimidos y los dosificadores de cápsulas a fin de mejorar la uniformidad del peso, además de producir en las tabletas obtenidas propiedades fisicomecánicas (dureza, friabilidad y desintegración) constantes.

3. Un flujo desigual del polvo puede dar lugar a un atrapamiento excesivo de aire en el interior del mismo, lo que en determinadas condiciones de fabricación de comprimidos a alta velocidad, puede facilitar la laminación de los mismos o la producción de tapones en la tolva que impidan la buena alimentación del polvo a la máquina tableteadora.
4. Un flujo desigual del polvo puede deberse a un exceso de partículas finas, las cuales, aumentan la fricción interparticular, en la matriz y la pared de la matriz, provocando problemas de lubricación.

Son muchos los procesos industriales que requieren el traspaso de polvos de un lugar a otro y que emplean diversos métodos para ello, tales como la alimentación por gravedad, alimentación asistida mecánicamente, transferencia neumática, por mencionar algunos de ellos. Estos sistemas exigen que el polvo fluya y la eficacia con que lo haga depende tanto del diseño del proceso como de las propiedades de las partículas ^[10].

Es de vital importancia la caracterización del flujo de un polvo para poder predecir a tiempo su comportamiento en el proceso de fabricación de tabletas. Para esto son empleados equipos especiales o “flujómetros”, en los cuales, se hace pasar una masa de polvo a través de un orificio cronometrando el tiempo que esta tarda en salir hacia un recipiente previamente pesado; el resultado puede expresarse como flujo másico (masa por unidad de tiempo g/s) o como flujo volumétrico (volumen por unidad de tiempo cm³/s).

5.5 Lubricantes

Los lubricantes son coadyuvantes farmacéuticos que incrementan las propiedades de flujo de las partículas como el dióxido de silicio coloidal, talco, estearatos, etc. Su acción puede ocurrir por la combinación de dos o más de los siguientes mecanismos ^[7,11]:

1. Eliminan la carga estática externa de las partículas.
2. Cubrimiento de la superficie rugosa de las partículas haciendo que se disminuya la fricción y rugosidad de estas.
3. Aumenta la adsorción de gases y vapores de las partículas.
4. Evita la cohesión y fricción entre las partículas al reducir las fuerzas de interacción de Van der Waals.

5.5.1 Selección del lubricante

En términos generales los factores a tener en cuenta para seleccionar los lubricantes son la afinidad física y química por el polvo, grado de mezclado, proporción y contenido de humedad de los

materiales. Un requisito fundamental es que el lubricante debe tener un tamaño de partícula muy pequeño para que este sea capaz de cubrir completamente las rugosidades de superficie de las partículas.

La cantidad de lubricante a adicionar debe ser muy controlada, ya que si se agrega en exceso, el flujo del polvo tenderá a disminuir porque se aumentarían las fuerzas de cohesión del material.

5.6 Características de empaquetamiento

El volumen y constitución de los polvos están determinados por el tamaño y forma de las partículas. De esta forma, en un lecho las partículas se pueden agrupar de diferentes formas dependiendo de su forma, tamaño y de los puntos de contacto.

Las partículas de forma acicular forman casi siempre empaquetamientos (formas espaciales de agrupamiento) débiles pues sólo se tocan en sus bordes o extremos debido a que la carga eléctrica del mismo signo causa cierta repulsión, entre estas formas abundan los espacios vacíos. Al contrario, las partículas de forma esférica y aplanada adoptan un empaquetamiento más compacto presentándose dos posibilidades de empaquetamiento: el primero, romboide o triangular donde el ángulo entre partículas puede ir de 60 a 120°; la segunda cúbica, cuando las partículas se acomodan a 90° una con respecto a las otras, éste último tipo de empaquetamiento es el más común. Como la mayoría de las partículas son anisométricas, las partículas pequeñas (como los lubricantes) se deslizan entre los poros de las partículas grandes disminuyendo los espacios vacíos. Por lo anterior, el empaquetamiento se puede expresar en términos de porosidad, espacios vacíos y densidad aparente [7].

Figura 8. Diferentes formas de empaquetamiento de cuatro partículas de forma esférica. [7]



5.7 Densidad

La densidad de un polvo se determina como la relación que existe entre su masa y el volumen ocupado. Como los polvos están formados por partículas de tamaños diferentes, cada una de las cuales dependiendo de la afinidad que posean tendrá diferentes grados de empaquetamiento. Esto da lugar a dos tipos de densidades [10]:

a) Densidad aparente

El volumen aparente, incluye los espacios que existen entre las partículas y las burbujas de aire que hayan incrustadas en estas; la densidad aparente de un polvo no es un número definido como lo es la densidad verdadera, pero si es una medida indirecta que depende de muchos factores como el tamaño, forma y distribución de partícula. Este tipo de densidad se utiliza para determinar la capacidad de los mezcladores y de la tolva ^[25].

b) Densidad de consolidación

La densidad de consolidación mide la cantidad de material ocupado por las partículas después de un número determinado de golpes o asentamientos que las consolidan, sin tener en cuenta los espacios vacíos (volumen aparente) aún en las partículas más porosas. La densidad de consolidación depende fuertemente de las características de empaquetamiento, además de que el valor obtenido para cada material se asocia estrechamente a la densidad verdadera, elasticidad, propiedades de superficie, método de medida, tamaño, distribución y forma de la partícula ^[25].

5.8 Porosidad

La porosidad es una característica que presentan los polvos, en donde, la conformación espacial de sus partículas generan espacios o poros donde se aloja aire; dicha característica depende de la forma y distribución de tamaño de las partículas, también de la rugosidad de superficies y de la forma de empaquetamiento de las partículas. Por esta razón la porosidad para una misma sustancia depende del grado de molienda, tamizaje o compactación del polvo; si un polvo esta formado por partículas muy rígidas, no habrá buen flujo, esto mismo sucede con polvos demasiados porosos ya que no llenarían bien las matrices de la tableteadora durante la compresión debido a su alta cohesión y gran fricción entre las partículas ^[7,10].

5.9 Cinética de consolidación

El proceso por el cual una partícula sólida es transformada por la aplicación de presión para formar un compacto o tableta, esencialmente puede ser dividido en 2 etapas: consolidación y la formación del enlace ^[9].

- a) Consolidación:** Al aplicarse una presión, la porosidad de la cama de partículas se reduce; inicialmente esto es alcanzado por el rearme de las partículas, para lo cual se necesita de muy poca presión. Subsecuentemente cuando el rearme es efectivo completamente, se alcanza una futura consolidación por las partículas al experimentar una fragmentación a una deformación definitiva, o lo más probable una deformación y fragmentación en grados variantes que van a ser dependientes del sólido.

b) **Formación del enlace:** Después de que las partículas se han acercado lo suficiente unas con otras, por cualquiera que sea el mecanismo, el compacto no podrá ser formado a menos que alguna forma de enlace ocurra entre las partículas. Se concluyen tres tipos de enlaces que son aplicables a las tabletas: puentes sólidos, fuerzas intermoleculares y un cerrado o sellado mecánico.

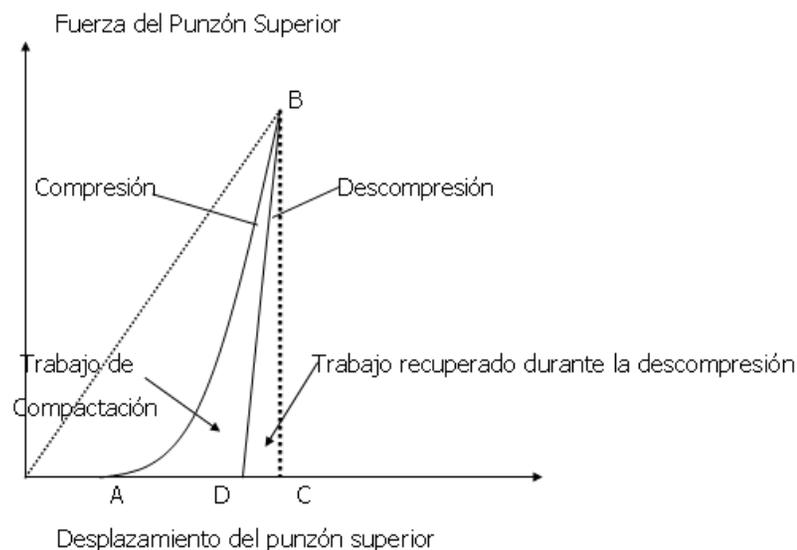
En la máquina tableteadora ocurre una serie de etapas en los cuales la cinética de consolidación se ve involucrada ^[9]:

1. El llenado en cascada de la matriz
2. El descenso del punzón superior, aplicando una mínima fuerza que conlleva a un rearrreglo o reordenamiento de las partículas del polvo.
3. El incremento de la fuerza y presión aplicada por el punzón superior lo que lleva a una deformación elástica reversible.
4. Al incrementar al máximo la fuerza del punzón se obtiene una deformación plástica irreversible y según sea el caso o el sólido, una fractura.
5. Eyección del comprimido.

La figura 9 muestra de forma esquemática un gráfico de la fuerza del punzón superior vs. el desplazamiento del mismo; el trabajo de compresión está representado por el área total "ABC", siendo el origen en el gráfico el punto donde el punzón superior tiene contacto con el material en el llenado.

Parte de este trabajo, o energía, es recuperado durante la descompresión como trabajo sobre el punzón superior, el cual está representado por el área "DBC" y el área "ABD" podría representar el aparente "net work" o trabajo neto usado en la formación del comprimido.

Figura 9. Fuerza del Punzón superior vs. desplazamiento del mismo.^[9]



6. OBJETIVOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

El objetivo del proceso farmacéutico para la fabricación de formas sólidas de dosificación es preparar el polvo para alimentar la máquina tableteadora; hay un número de características requeridas con las cuales dicho polvo debe cumplir, y muchas de estas varían dependiendo del equipo usado para fabricar la forma de dosificación; de estas características, homogeneidad de la mezcla, flujo del material, la densidad de bulto controlada, y la lubricidad apropiada son las más importantes. Para las tabletas, la compresibilidad y consolidación, son las características del polvo claves ^[8].

Como se mencionó con anterioridad, casi todas las formulaciones requieren materiales suplementales (excipientes) que se agregan además del ingrediente activo para incrementar el tamaño de la forma de dosificación y para otras funciones esenciales, tales como aglutinar y desintegrar, por lo que la elección de excipientes depende grandemente de las características de la sustancia activa, del comportamiento del producto cuando se procesa y de las características o propiedades requeridas para la forma de dosificación final. A fin de entregar un estable, uniforme, y eficaz producto, es esencial saber las características tanto del ingrediente activo como la combinación de éste con los excipientes requeridos, y de los requisitos de la forma de dosificación para después poder aplicar estos requisitos al proceso ^[14].

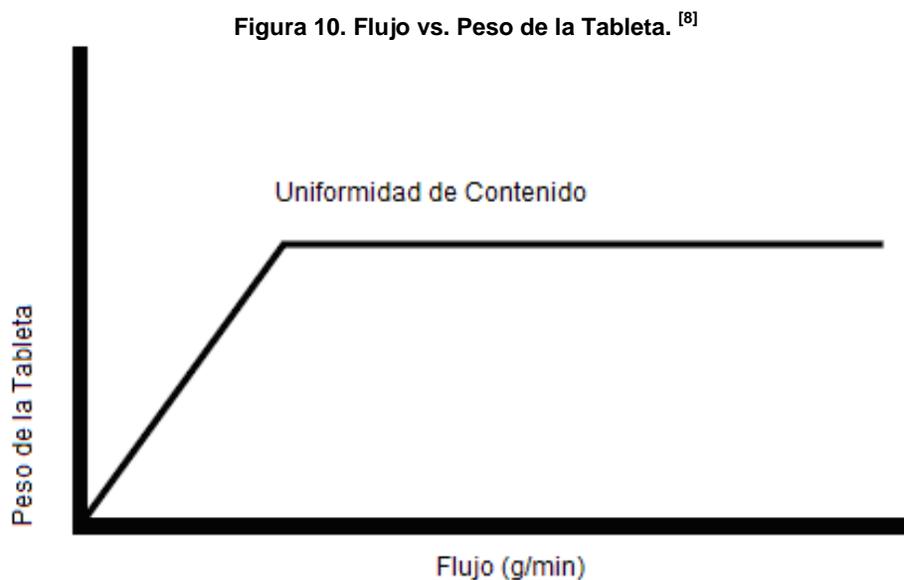
Para entender mejor los objetivos del proceso, se requiere un enfoque sobre los requerimientos generales en las tabletas obtenidas, uno de los cuales se describe de manera general a continuación.

6.1 Uniformidad de Contenido

La uniformidad de contenido de las tabletas es controlada por dos componentes: primero, la variación en el peso de dicha forma de dosificación, y segundo, la variación en la distribución directa del polvo.

El peso de la dosificación se controla principalmente por la densidad aparente del polvo, la variación en el flujo del material que alimenta a la máquina puede variar el peso de llenado y la forma farmacéutica, solamente si el flujo es escaso para llenar la cavidad en el tiempo dado por la máquina para el proceso de relleno; si el flujo del polvo es lo suficientemente rápido (figura 10), una reserva del tiempo de llenado estará disponible de modo que un pequeño cambio en el flujo del material tendrá un efecto ligero o nulo sobre el peso final de la tableta. Así, un proceso que cree libremente un flujo del material de alimentación, con un rango estrecho y controlado de la densidad de bulto, debe de ser considerado ideal para el control del peso de la dosificación ^[24].

Por otro lado, un cambio en la distribución del tamaño de partícula puede cambiar la densidad aparente, el incremento en la cantidad de partículas muy pequeñas (finas) puede causar un cambio dramático en la densidad de la cama del polvo como lo muestra la figura 11. Las partículas muy pequeñas o “finas” en se definen como aquellas partículas que pasan a través de una pantalla de 210 μm .



Así como la cantidad en peso de “finos” aumenta de 0% hasta aproximadamente 40%, también aumenta la densidad aparente del material de alimentación (figura 11), dicho aumento ocurre hasta que la cantidad de “finos” en la mezcla alcance un contenido crítico. Después de que se alcance esta cantidad crítica, la adición de más “finos” causa la disminución de la densidad de consolidación.

Los “finos” llenan los vacíos presentes en una cama de partículas de polvo (más gruesas) más grandes (figura 12), una vez que los vacíos creados por las partículas grandes están cercanos entre si para ser completamente ocupados, los “finos” comienzan a desplazar partículas y, en el desplazamiento, dejan detrás partículas pequeñas en el espacio antes ocupado por la partícula grande o gruesa; estas partículas finas tienen espacios vacíos entre ellas y como resultado, la densidad cae debido al desplazamiento de las partículas gruesas. Se observa que la densidad aparente alcanza un pico máximo (figura 11), que limita el cambio de la misma en la cama de polvo, sin embargo, si el proceso de distribución de partícula es controlado al máximo, la densidad aparente será menos variable ^[8].

Figura 11. Efecto de los "Finos" en la Densidad aparente. [8]

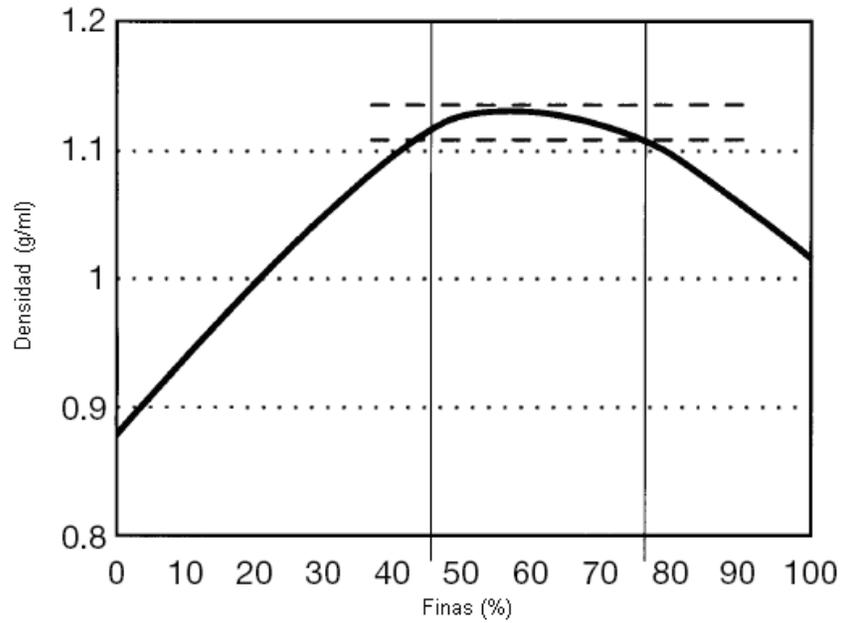
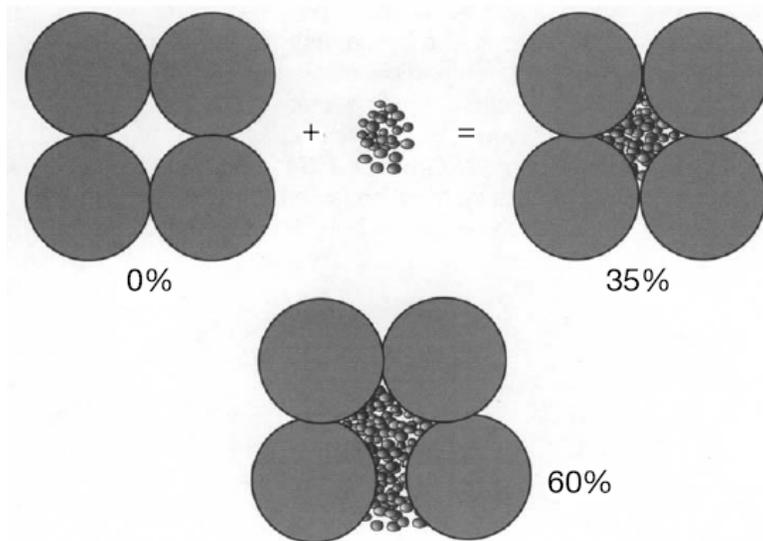


Figura 12. Efecto de los "Finos" en los Vacíos Creados por las Partículas Gruesas o Grandes. [8]



7. TEORÍA DE LA COMPRESIÓN

El formar una tableta dentro de la cámara de compresión en una tableteadora es un proceso que requiere milisegundos para completarse, pero aún cuando el tiempo requerido en la formación del comprimido es muy corto, varios fenómenos físicos tienen lugar para contribuir en la formación del compacto, todos ellos hacen de la compresión un fenómeno muy complejo, pero con el fin de facilitar su entendimiento se describen a continuación las principales etapas y las diversas variables que estas involucran ^[12].

7.1 Llenado de la cámara de compresión

Se debe de considerar que el proceso de tableteado depende fuertemente de las propiedades de flujo de los materiales a comprimir, para lograr el llenado de la cámara de compresión de manera uniforme, en el caso concreto de la compresión directa las propiedades de flujo dependen de las características en los polvos. De acuerdo al Estándar Británico BS2955, las máximas dimensiones de partículas discretas consideradas como polvos se encuentran por debajo de los 1000 μm ^[24]; físicamente un polvo es un sistema heterogéneo que consiste en partículas sólidas interdispersas de diferente tamaño y una fase gaseosa (interparticular e intraparticular). Los polvos no pueden considerarse propiamente como un sólido o un líquido ya que poseen características de ambos; como lo son propiedades de flujo y reológicas típicas de los líquidos, aunque también pueden deformar como los materiales sólidos ^[12].

7.2 Reordenamiento Particular

Una vez que el polvo ha ingresado a la cámara de compresión o matriz, inmediatamente es sometido a la fuerza que ejercen los punzones, primeramente las partículas con menor talla se distribuyen, percolando a través de la cama de polvos, siendo las partículas de forma más regular las que más fácilmente se reacomoden; disminuyendo la porosidad de la columna de polvo al aumentar la fuerza, la reducción del espacio y el aumento de la fricción entre las partículas impide que estas continúen desplazándose, ya que el reacomodo de partículas solo es posible cuando la fuerza de compresión es relativamente baja y existe espacio disponible para el reacomodo ^[12].

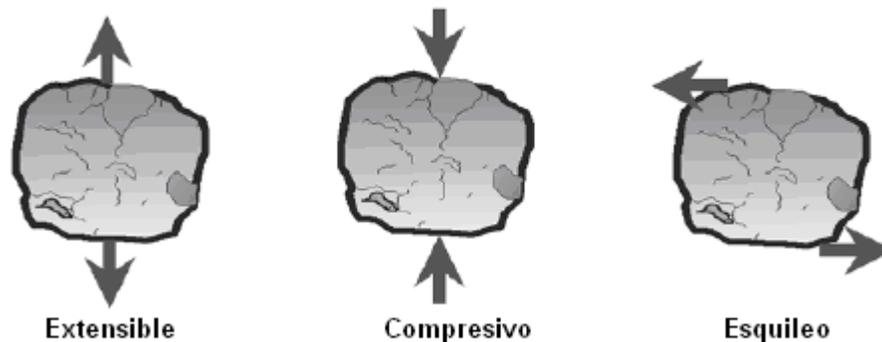
7.3 Deformación

Después de que las condiciones para el reacomodo han sido sobrepasadas, el polvo es sometido a un estrés mayor, causando que las partículas presenten deformaciones; toda o parte de una partícula puede perder su forma originando ligera cohesión en el material por efecto de la fuerza aplicada ^[28].

Todos los materiales sólidos cambian en forma/volumen cuando están expuestos a fuerzas mecánicas, expresado quizás de mejor forma, como la fuerza por unidad de área sobre la cual actúa, es decir, presión; estas últimas fuerzas son referidas como el estrés o la tensión, definiendo ésta como el cambio relativo en la geometría del sólido y sobre una región en particular del material. Por lo menos tres tipos de estrés pueden ser distinguidos, como se muestra la figura 13, siendo de interés particular las tensiones causadas por la aplicación de un esfuerzo de compresión como se muestra en la figura 14.

Existen varios modelos de comportamiento, lo que facilita la comprensión de lo sucedido en los materiales para tableado cuando se encuentran bajo una fuerza aplicada. Cuando esta se aplica al material en el descenso del punzón, existe un cierto grado de reordenamiento o reacomodo de partículas como se mencionó anteriormente, llevando a una densidad más alta, sin embargo, esto se limita generalmente a la región de fuerza inicial y es reemplazado rápidamente por otros fenómenos [28].

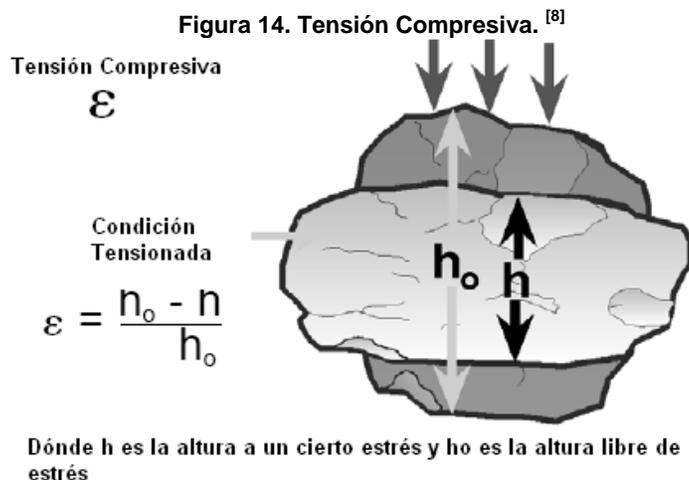
Figura 13. Tipos de Estrés. [8]
Estrés = σ = Fuerza / Área



Una posibilidad es que ante el incremento en la fuerza de compresión se refleje la falta de estructura y la partícula rompe en dos o más pedazos, generando nueva superficie capaz de formar puntos de unión; no obstante, ante un incremento en la fuerza aplicada una misma partícula podrá seguir fragmentando cumpliendo este ciclo varias veces durante la compresión [10]. Este comportamiento es conocido como fractura, y se encuentra en los excipientes tales como el fosfato dicálcico, algunos azúcares y en algunos ingredientes activos [11]; la fragmentación de las partículas se encuentra asociada a la cristalinidad del material, cuando el cristal presenta defectos o imperfecciones en sus latices tendrá predisposición al mecanismo de fractura.

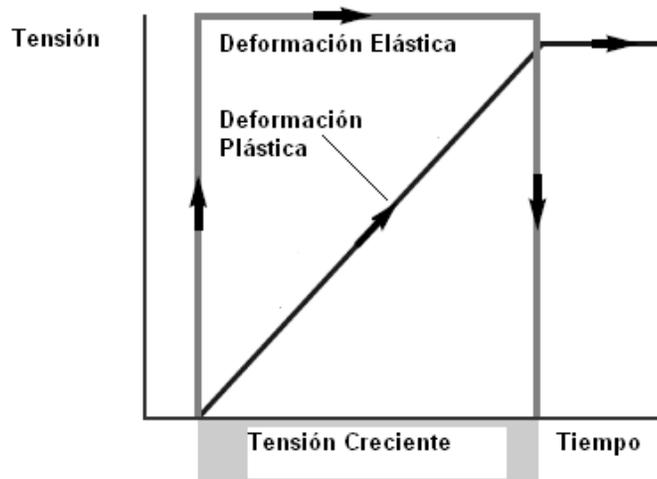
Otra posibilidad es que el material se comporte como un resorte y la aplicación de una tensión instantánea causa una respuesta del mismo tipo debido a un ligero movimiento de los grupos de moléculas o iones que forman a la partícula [10]; este acontecimiento se equilibra con la fuerza

empleada, teniendo como resultado la recuperación total de la geometría original al momento en que se retira la carga como se muestra en la figura 15; a este comportamiento se le denomina deformación elástica. La deformación elástica no es limitada, ya que si la partícula es sometida a mayor estrés se llegara al límite de elasticidad, lo que es común en todo proceso de tableteado, este umbral está expresado por una constante propia del material conocida como módulo de Young. Al sobrepasar este umbral la partícula seguirá deformándose, solo que por otros mecanismos ^[28].



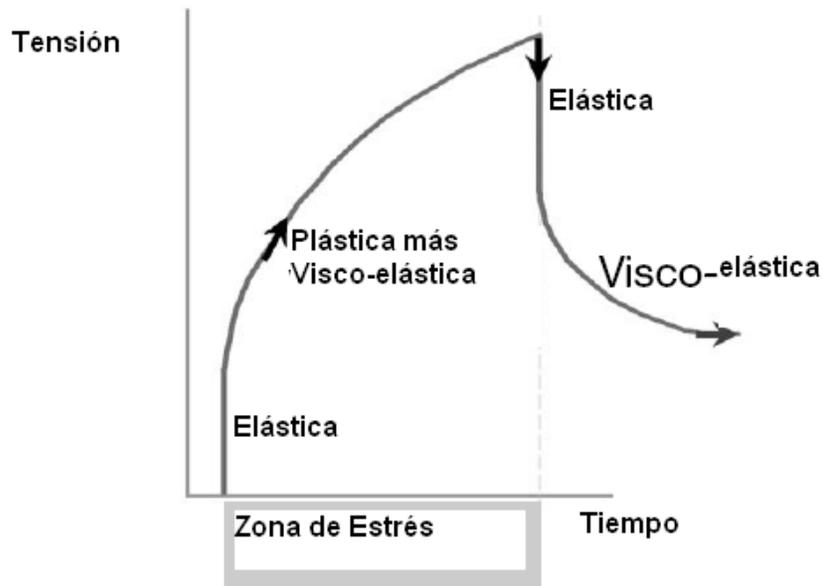
Por otro lado, la tensión causada por el estrés aplicado puede continuar aumentando con el tiempo hasta que se retire la fuerza aplicada (figura 15), a este punto, no hay tendencia para la recuperación de la geometría original, por lo tanto, la cantidad de tensión aplicada es dependiente del tiempo y es no espontáneamente reversible. Esta respuesta se conoce como deformación plástica y la presentan excipientes como la celulosa microcristalina y el almidón ^[11].

Figura 15. Deformación Elástica vs. Deformación Plástica. ^[8]



En la práctica, la mayoría de los sólidos demuestran características que oscilan entre la deformación elástica y la deformación plástica, y son descritos por modelos que los combinan, dando por resultado un comportamiento viscoelástico. La simple combinación de estos modelos que pueden aplicarse a un polvo verdadero se ilustra en la figura 16, en donde se observa que en este caso, habrá una cierta dependencia al tiempo de deformación, y si al material sólido no se le da tiempo de deformarse, entonces el sólido tendrá que reaccionar de algún otro modo ^[8, 28].

Figura 16. Estrés-Tensión Particular Real. ^[8]



7.4 Formación del compacto

La compactación en el proceso de tableteo puede ser definido como la capacidad de una columna de polvo o una mezcla de estos para formar un compacto en la matriz, entre dos punzones, por el uso de una fuerza mecánica significativa. El proceso mismo de la compactación puede ser descrito simplemente como la compresión y consolidación de un sistema bifásico (sólido/aire) debido a las fuerzas aplicadas, en donde, la compresión se considera un aumento en la densidad de bulto como resultado del desplazamiento del aire por el sólido, mientras que la consolidación es un aumento en la fuerza mecánica de la masa como resultado de interacciones interparticulares ^[24,28].

Una vez que las partículas han sobrepasado el límite de elasticidad, ya no podrán regresar a su forma original debido a que el material comenzará a deformarse de manera irreversible por los mecanismos antes mencionados. Existe una tendencia hacia alguno de éstos, sin embargo, esta depende fundamentalmente de las características de cada material, y en menor medida, de la velocidad de compactación y en algunos casos del tiempo de compactación; el predominio en el

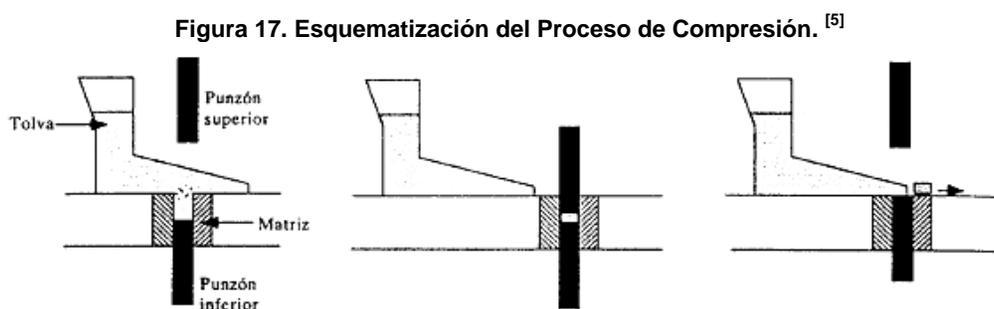
mecanismo de deformación está determinado por la estructura molecular, la presencia de estados cristalinos y por el tamaño de las partículas ^[10].

7.4.1 Compresión

Es ésta la etapa final, en la que se obtienen los comprimidos no recubiertos, si posteriormente se procede a su recubrimiento, el resultado de la compresión son los núcleos de los comprimidos recubiertos. Con esta operación se busca una forma farmacéutica (comprimidos) cuya dosificación resulte precisa, tenga una estabilidad máxima y cuya biodisponibilidad propicie el mayor efecto terapéutico posible ^[5].

La operación se basa en la compresión axial del polvo dentro de la cavidad (cámara de compresión) de la matriz. La forma de esta cavidad (circular, longitudinal, cuadrada, etc.) y la de las superficies de contacto de los punzones determinan el aspecto del comprimido: de bordes cóncavos, convexos, lisos, con bisel, con forma oblonga, etcétera (figura 17) ^[3,5].

El volumen de los polvos puede ser reducido debido al uso de una fuerza externa, en donde están en juego los mecanismos de deformación ya mencionados en el apartado con el mismo nombre (**deformación**) de este capítulo. El significado de estos mecanismos al proceso de tableteado, es que si la fractura ocurre durante el proceso de descarga (descenso del punzón superior) y de la eyección, entonces la estructura de la tableta puede fallar o no ser la ideal. Similar a esto, puesto que el comportamiento elástico es espontáneamente reversible, la tableta debe de ser lo suficientemente fuerte para acomodar esta recuperación elástica sin falla ^[24,28].



7.4.1.1 Compresibilidad

El proceso de compresión finaliza cuando los espacios aéreos están totalmente eliminados, con frecuencia existe una relación inversa entre la porosidad residual y la dureza del compacto o comprimido formado. Esta porosidad cambiante de la masa de la tableta durante el ciclo de tableteado es el significado más conveniente y valioso para seguir el grado de compresión alcanzado como resultado de la fuerza aplicada ^[8].

7.4.2 Consolidación

En el tableteado, la consolidación es debida principalmente al acercamiento entre el área de las partículas, facilitando la vinculación o formación de enlaces intermoleculares por las fuerzas de van der Waals, por ejemplo. Alternativamente, cuando la carga aplicada se transmite a los puntos de contacto partícula-partícula, se desarrollan presiones considerables en estos, lo puede ocasionar calentamiento por fricción con una posibilidad de fusión del material, especialmente si se trabajan sólidos con bajo punto de fusión; la liberación resultante de la tensión local en el punto de contacto llevaría a una resolidificación formando un puente entre las partículas^[8, 11].

El proceso de consolidación es influenciado por las siguientes características del material:

- La naturaleza química de la superficie
- El grado de superficie disponible
- La presencia de contaminantes superficiales
- Las distancias entre las superficies.

Es fácil ver cómo los tres últimos factores pueden afectar al proceso de compactación, en el transcurso de este, las superficies limpias pueden acarrear a un contacto íntimo o muy cercano, entonces puede ocurrir la formación del enlace. La Fractura (y la deformación plástica) debe generar superficies limpias, y la fuerza aplicada asegurará que se mantengan en gran proximidad; por supuesto, como producto de la compactación, algunos de los enlaces formados serán rotos para facilitar compresiones futuras y adicionales, sin embargo, el efecto total es generalmente un aumento del número de áreas consolidadas.

Es también importante apreciar que una vez el material compactado, la carga debe ser retirada y la tableta tiene que ser expulsada de la matriz, lo que introduce al sistema nuevas tensiones o estrés. Por lo tanto, en el punto de fuerza máxima aplicada se desarrolla una estructura lo suficientemente fuerte para acomodar estas nuevas tensiones, es decir, la fuerza mecánica de la tableta es un reflejo del número de enlaces supervivientes o restantes después de la eyección.

Por otra parte, la deformación plástica es no espontáneamente reversible, pero es dependiente del tiempo, y por lo tanto, la velocidad del tableteado puede ser un factor importante, sin embargo, la continuación de la deformación plástica durante el retiro de la carga y la eyección puede revelar tensiones inducidas durante estas etapas del ciclo de tableteado, y evitar así una falla estructural de la tableta.

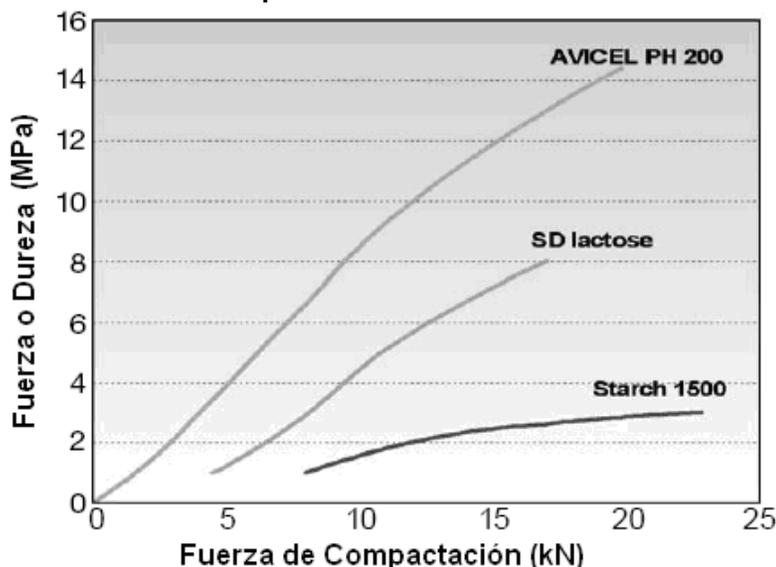
7.4.3 Potencial de Consolidación

Una de las características esenciales y principales de una tableta es que posee una fuerza mecánica adecuada. Por lo tanto, el segundo componente principal del proceso de compactación (además de la compresión) es el incremento en la fuerza mecánica de la masa de la tableta al incrementar a su vez la carga. Este fenómeno es llamado potencial de consolidación y el efecto de cada variable concebible sobre la fuerza de la tableta se ha estudiado extensamente ^[11].

7.4.4 Fuerza de Compactación vs. Fuerza o Dureza de la Tableta

Una de las pruebas más comunes es hacer tabletas a diversas fuerzas de compresión o compactación y determinar su fuerza o dureza ejemplificada por la fuerza necesaria para romperlas. Algunos ejemplos típicos de fuerza de compactación contra datos de fuerza de la tableta se demuestran en la figura 18.

Figura 18. Fuerza de Compactación vs. Fuerza o Dureza de la Tableta. ^[8]



Fuerzas excesivas de compactación usualmente resultan en pequeños incrementos de la fuerza o dureza de la tableta e incluso pueden llevar a una pérdida de las mismas.

7.5 Eyección

Es la última etapa de la compresión, es también conocida como fase de descomposición en donde la presión aplicada es retirada; el comprimido se expulsa de la cámara de compresión guiado por el punzón inferior, donde por efecto de las fuerzas residuales axiales y radiales el comprimido tiene una ligera expansión manifestándose una recuperación elástica ^[8,12].

El proceso de expulsar tabletas (de la matriz) introduce un nuevo sistema de estrés en ellas y la estructura del núcleo formado debe poder soportarlos. La práctica de incluir un lubricante en las formulaciones para reducir la fricción en la pared de la matriz desempeña un papel principal en la reducción al mínimo del potencial para la falla o falta de la estructura de la tableta durante la eyección [28].

Un gráfico típico de la fuerza de eyección tomado por módulos de instrumentación se muestra en la figura 19. Muchos investigadores han reportado la relación entre la fuerza aplicada para producir la tableta y la necesaria para expulsarla de la matriz [12].

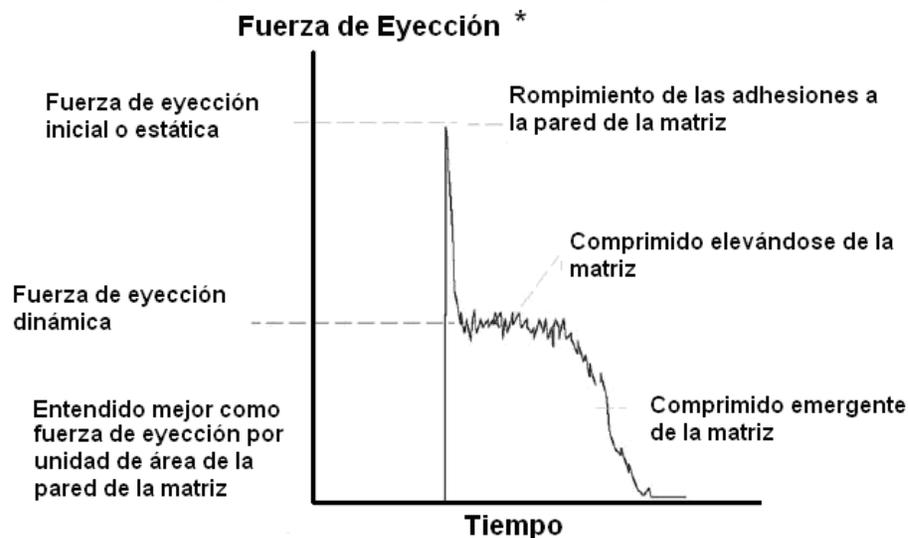
7.5.1 Retiro de la Carga o Fuerza Aplicada

Como el punzón superior se mueve lejos de la superficie de la tableta siguiendo el punto de máxima penetración en la matriz, la tableta se puede ampliar o expandir debido a la recuperación elástica y a la recuperación viscoelástica. Lo anterior es un proceso muy rápido, mientras que el último puede incluso continuar después de que la tableta ha sido expulsada.

7.5.2 Retiro de la Carga y Eyección de la Tableta

El tableteado es una operación cíclica dinámica, en donde, una carga es aplicada para su posterior retiro y así facilitar la eyección de la tableta o núcleo de la matriz. La dureza de la tableta producida es, por lo tanto, una función de los enlaces hechos durante la aplicación de la fuerza o carga, los cuales sobreviven las etapas de descarga y eyección del ciclo. Por esta razón, es importante estudiar el acontecimiento entero de compactación y evaluar la región más allá del punto de carga máxima [29].

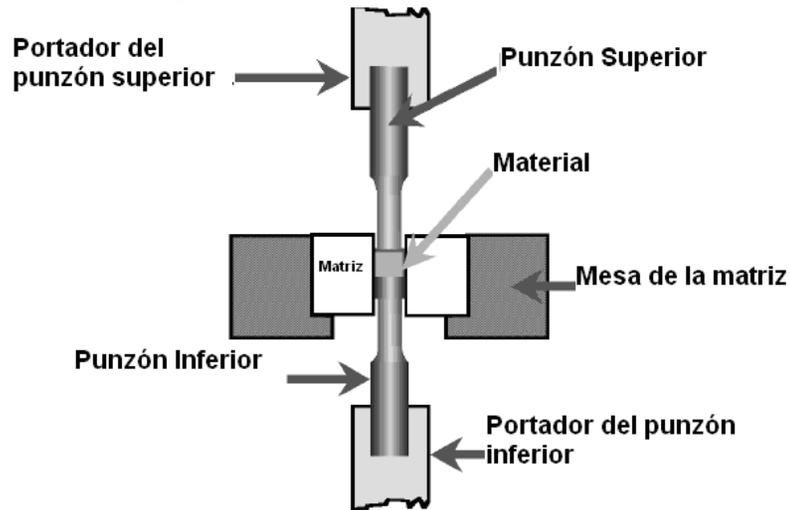
Figura 19. Gráfico de la Fuerza de Eyección. [8]



8. TABLETEADO

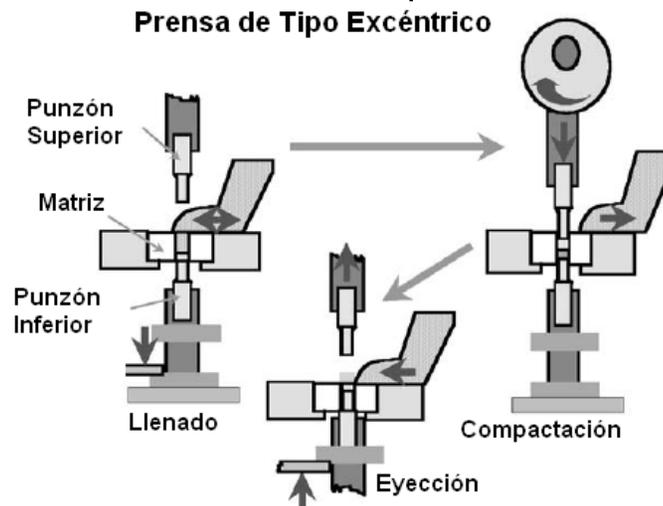
Todas las máquinas tableteadoras emplean el mismo principio: compactan la mezcla de ingredientes en una matriz entre dos punzones; la matriz y sus punzones asociados son comúnmente llamados una estación de herramientas. El arreglo más simple se ilustra en la figura 20 ^[29].

Figura 20. Sistema Simple de Tableteado. ^[8]



Es conveniente estudiar este proceso como referencia al ciclo más simple de tableteado, es decir, en una máquina de una sola estación (excéntrica). En este sistema, el ciclo de los movimientos del punzón se ilustra en la figura 21, y éstos generan los perfiles típicos de la fuerza efectuada demostrados en la figura 22 ^[29].

Figura 21. Ciclo de Tableteado en una Máquina de una Sola Estación. ^[8]



Es importante apreciar cuales son las fuerzas que están actuando durante el proceso de tableteado, porque los cambios en las fuerzas aplicadas pueden arruinar el efecto de otras variables. Por lo tanto, el desarrollo de la formulación debe realizarse bajo condiciones establecidas en donde se

sabe con exactitud la carga máxima aplicada a la masa de la tableta. En un acontecimiento de tableteado simple, la fuerza mecánica se asocia al punzón superior, F_U , que va a través del ciclo, produciendo fuerzas demostradas en la figura 23, las cuales son ^[8, 29]:

- Aquella transmitida axialmente al punzón inferior más bajo, F_L .
- Aquella transmitida axialmente a la pared de la matriz, F_D .
- Aquella transmitida radialmente a la pared de la matriz, F_R .

Por lo tanto, esta serie de fuerzas encontradas en el sistema se deben encontrar en un equilibrio axial de fuerzas, teniendo entonces que: $F_U = F_L + F_D$

Figura 22. Perfil de Compresión arrojado por un sistema simple de tableteado.
Prensa de tipo Excéntrico

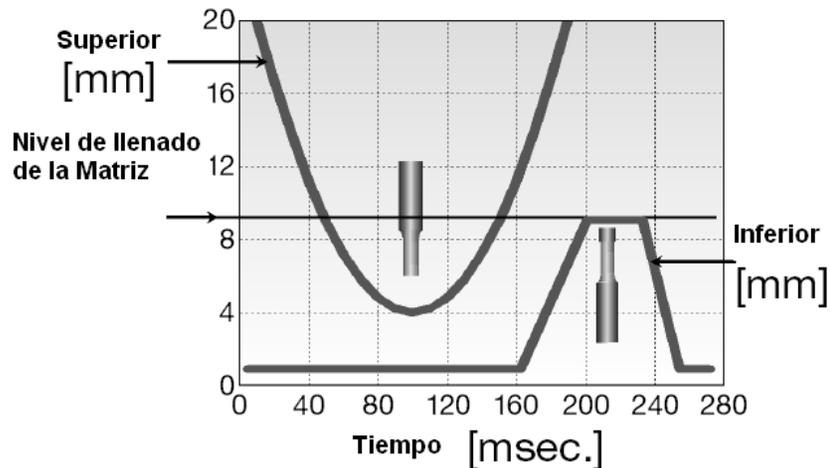
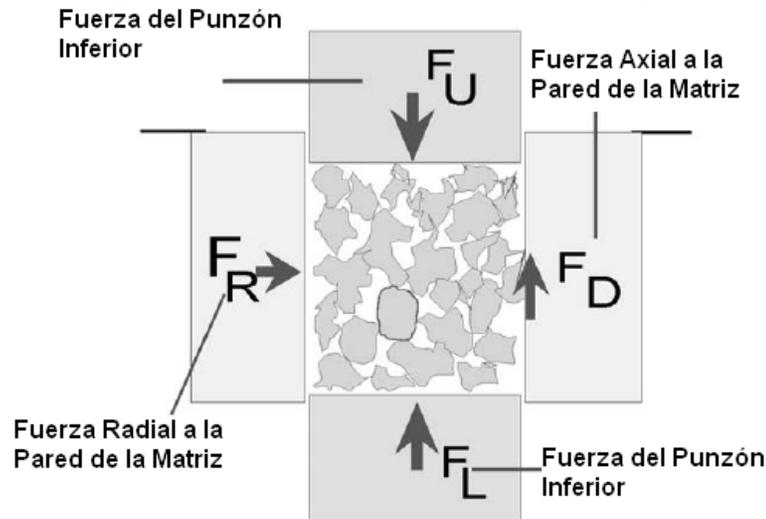


Figura 23. Fuerzas Actuantes en un Sistema Simple



9. INSTRUMENTACIÓN

Uno de los grandes avances reconocidos en la historia de las tableteadoras es el desarrollo de lo que se conoce como instrumentación, en la década de 1930 aparecieron las primeras tableteadoras con medidores de presión mecánicos o hidráulicos simples; pero no fue hasta la década de los 50's, con el desarrollo de la electrónica, cuando se hizo posible instrumentar una máquina tableteadora ^[30] siendo los primeros trabajos reportados en el año de 1951 por Brake de la Universidad de Purdue, procedido por el trabajo de Higuchi. Con sus contribuciones fue posible el desarrollo de una máquina tableteadora instrumentada como se conocen en la actualidad ^[12,30].

La necesidad de la instrumentación se hace más común en máquinas tableteadoras destinadas a la producción en masa de tabletas, facilitando así la automatización de los procesos de producción, controlando la calidad del producto y mejorando su reproducibilidad, sin embargo, es en la áreas de investigación y desarrollo donde son ampliamente utilizadas ^[31].

Con la instrumentación ha sido posible el análisis de los fenómenos implicados en la compresión, de una manera novedosa, se ha podido saber el comportamiento individual y total de los componentes de una formulación con el fin de optimizarla. Se puede evaluar la compactabilidad, compresibilidad, porosidad, y consolidación de los excipientes así como la adición de estos a mezclas, analizar la sensibilidad a la velocidad de compactación, así como la optimización en los lubricantes empleados; todo esto con el fin de realizar formulaciones robustas, pero también, para poder explicar el complejo fenómeno de tableteado, ayudando así a estudiar el proceso de formación de una tableta a partir de una cama de polvos, analizando la densificación y deformación de los materiales ^[12].

Figura 24. Tableteadora Monopunzónica Instrumentada Korsch EK-0/DMS



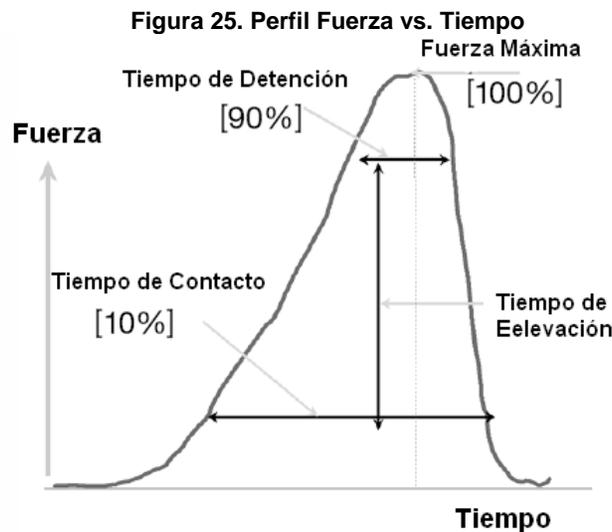
9.1 Perfiles de compresión

Las mediciones de fuerza-tiempo, fuerza-desplazamiento fuerza de eyección y desplazamiento-tiempo, son las más comunes de hacer con una máquina tableteadora instrumentada.

9.1.1 Perfiles de Fuerza-Tiempo

Uno de los diagramas más simples, y el de principal interés para este trabajo, que puede ser obtenido por instrumentación es el de la fuerza de compactación contra el tiempo que ésta dura, como se muestra en la figura 25. Se puede conocer la fuerza máxima alcanzada por el punzón y el tiempo de contacto efectivo de este con el material; el área debajo de esta curva es indicativa de la resistencia que el material ofrece al proceso de la compactación interpretándose como la fuerza total aplicada para la obtención del compacto. Un término común encontrado en la literatura farmacéutica refiere a un tiempo de detención bajo carga^[8] (dwell time under load), lo que ahora es generalmente aceptado como el tiempo en el cual el 90% de la carga máxima está siendo aplicado.

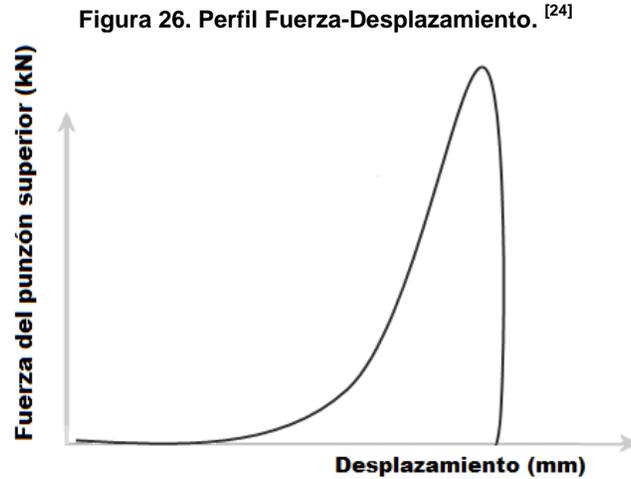
Es importante apreciar que para un sistema dado de condiciones de presión, la fuerza generada como resultado de los movimientos del punzón es una función del volumen verdadero del sólido en la cavidad de la matriz y no el peso.



Más específicamente, si la compactación se realiza lentamente, entonces el rango del área a la fuerza máxima, sobre el área proveniente de la fuerza máxima, da una indicación aproximada del grado de la recuperación elástica. Las dos áreas deben ser iguales si el material es perfectamente elástico, y el rango será más grande si la fractura o la deformación plástica domina el comportamiento del material.

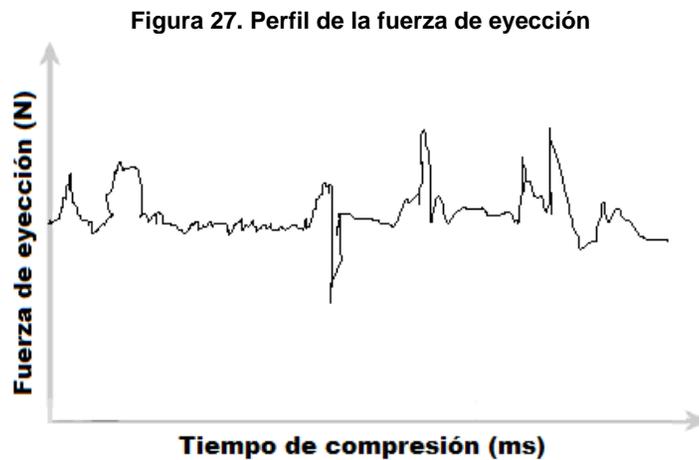
9.1.2 Perfiles Fuerza-Desplazamiento.

El diagrama de fuerza-desplazamiento, esquematizado en la figura 26, es obtenido a partir de las mediciones de la fuerza aplicada por el punzón y el desplazamiento de este dentro de la matriz en el ciclo de compresión. Con estos gráficos es posible evaluar el aumento de la densidad, así como la disminución de la porosidad del polvo producto del reordenamiento de las partículas, la disminución de espacio y la expulsión del aire interparticular ante un incremento en fuerza ^[12].



9.1.3 Perfiles de Eyección

Los perfiles de eyección (figura 27) son diagramas que evalúan la fricción entre el polvo y/o el comprimido con la pared de la matriz durante el ciclo de compresión y la eyección; este perfil puede usarse especialmente durante la formulación de comprimidos para evaluar el efecto de los lubricantes durante el tableteado ^[12].



Los tres perfiles antes mencionados, son los más comunes de construir con las máquinas tableteadoras instrumentadas, pero no son los únicos. La utilidad del perfil así como cual es de mayor

interés en la evaluación de distintos parámetros, siempre queda a decisión del investigador en baso a los objetivos que persiga su estudio o investigación.

10. CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE COMPRESIÓN

Muchos son los esfuerzos que se han realizado para caracterizar a los polvos y a su comportamiento de compresión con diversas ecuaciones matemáticas. Estas ecuaciones pretenden describir el cambio de la densidad y/o la porosidad del polvo en función de una presión aplicada, siendo las primeras contribuciones aplicadas para el campo de la metalurgia ^[12, 32].

10.1 Ecuaciones de Presión-Porosidad

Las ecuaciones que comúnmente se pueden encontrar en el campo farmacéutico son las propuestas por Cooper-Eaton, Walker, Kawakita y Heckel, siendo estos dos últimos modelos matemáticos, los de interés particular por su aplicación en este trabajo

10.1.1 Ecuación de Heckel

Numerosos modelos matemáticos que describen el cambio de la densidad relativa en una columna de polvo en función de la presión aplicada se han derivado y adoptado de otros campos de la industria para la búsqueda en el proceso farmacéutico de compresión. Los estudios realizados por Heckel fueron basados en los trabajos que previamente realizaron Saphiro en 1944 y Konopicky en 1948 ^[32]. En la actualidad la ecuación de Heckel es una de las más utilizadas en el estudio de la compactabilidad para los polvos farmacéuticos y metálicos ^[12].

Heckel realizó su investigación en el campo de la metalurgia utilizando polvos de níquel, cobre, alúmina, acero, hierro y zinc, que tienen en común ser materiales que deforman plásticamente; para 1961 publicó su ecuación en la que, al igual que Saphiro y Konopicky, asumió de manera empírica que el proceso de compresión de polvos puede ajustarse al de una reacción química de primer orden ^[12,39]. De manera que se reemplaza la concentración por la porosidad (ϵ) y al tiempo con la presión aplicada (P) y siendo K una constante de la razón de cambio ^[12].

$$\frac{\partial \epsilon}{\partial P} = K \epsilon \quad \text{-----} \quad (1)$$

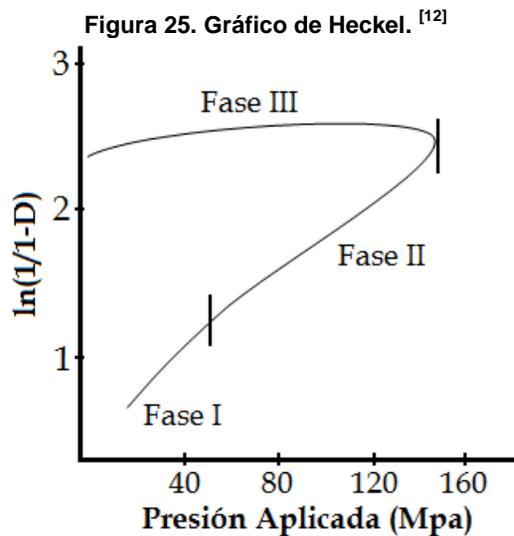
La “cinética” del proceso también puede describirse como el cambio de densidad relativa con respecto a la presión aplicada:

$$\frac{\partial D}{\partial P} = K(1 - D) \quad \text{-----} \quad (2)$$

Donde D es la densidad relativa (D = densidad de la tableta/densidad verdadera del polvo), P es la presión aplicada y K es una constante, esta ecuación asume que la rapidez del cambio en la densidad con respecto a la presión es directamente proporcional al producto de la constante K con la porosidad remanente ($1-D$). Integrando la ecuación 2 se obtiene la ecuación de Heckel [33,36]:

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = K_H P + A \text{ ----- (3)}$$

La ecuación 3 es una función que puede reconocerse como la de una línea recta, en donde K_H es la constante de Heckel (pendiente de la recta), que es un valor característico de cada material y es indicativa del mecanismo de consolidación, mientras que A (intercepto) es la constante asociada con la densidad del polvo en el llenado de la cámara de compresión, durante las fases iniciales de la compactación [33,36]. Al tratar una serie de datos con la ecuación de Heckel se observa que el gráfico obtenido no muestra un comportamiento puramente lineal, el comportamiento a fuerzas de compresión bajas no tiene linealidad, así que es en el intervalo de presiones elevadas donde tiene relevancia el gráfico; un gráfico típico de Heckel presenta la siguiente forma [12]:

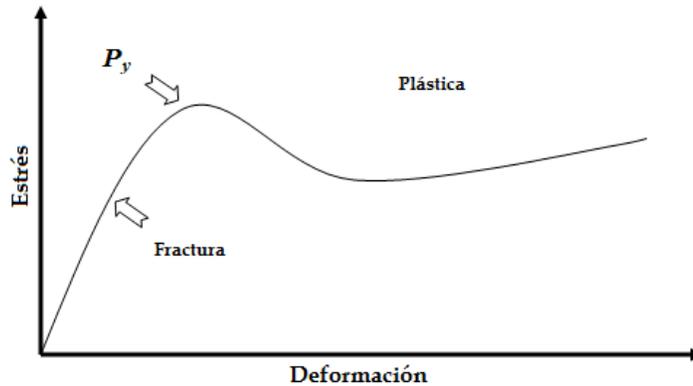


Como puede apreciarse en la figura 25 el gráfico de Heckel muestra tres fases, la fase I se lleva a cabo cuando la presión a la que se encuentra sometido el material es muy baja, durante esta fase, el material se reacomoda, percola y puede llegar a fragmentar según la naturaleza del sólido [39].

En la fase II del gráfico de Heckel el material ha sobrepasado el umbral de plasticidad y comienza a manifestar el mecanismo de consolidación por el cual forma el compacto. Los datos de la fase II son tratados mediante regresión lineal por mínimos cuadrados parciales, obteniéndose la pendiente de la recta (K_H), pero también es común calcular el inverso de la pendiente, el cual es considerado como la **tensión del rendimiento o la presión de rendimiento (P_y)** y que se encuentra

definido como la tensión a la cual se inicia la deformación plástica de las partículas ^[10,39]. En la figura 26 se observa que cuando un material es sometido a un estrés, como lo puede ser la presión de compresión, tiende a fragmentar inicialmente, y no es hasta venciendo el umbral de la P_y cuando el material cede al estrés y manifiesta una deformación plástica ^[34].

Figura 26. Gráfico de las relaciones estrés-deformación. ^[12]



No existen valores estándar para evaluar K_H o P_y , que son valores indicativos de la plasticidad del material; pero existe como criterio que valores bajos de K_H y en consecuencia valores elevados de P_y son indicativos de mecanismo por deformación plástica, mientras que valores altos de K_H junto con valores bajos de P_y indican prevalencia del mecanismo por fragmentación ^[36,38].

Que no se tengan valores de referencia para K_H y P_y es debido a que cada grupo de investigación utiliza máquinas tableteadoras con características diferentes y a que factores como el diámetro, la forma del punzón y la velocidad de compresión son factores que afectan en la determinación de los parámetros de cualquier ecuación de presión-porosidad; si se pretende realizar un estudio comparativo de los parámetros asociados a la ecuación de Heckel siempre hay que especificar y estandarizar las condiciones de trabajo ^[38,39].

La fase III del gráfico de Heckel tiene lugar cuando son muy altas las presiones de compactación, esta fase se observa cuando se utiliza el método *in-die* ^[28] que consiste en obtener los valores de densidad mediante el uso de la instrumentación, realizando el seguimiento de desplazamiento para el punzón superior. Cabe mencionar que esta fase es la menos reportada y la menos estudiada, además de que es inconcebible utilizar tales presiones de compresión en cualquier proceso de tableteado. Sin embargo, algunos investigadores han atribuido este comportamiento a posibles cambios polimórficos, aunque también se puede atribuir a pequeños errores en la medición del desplazamiento del punzón debidos a las extremas condiciones de trabajo ^[28].

Existen algunos inconvenientes a considerarse en la ecuación de Heckel, entre los cuales destaca el análisis único de la fase II; se estudia solo una porción del proceso de densificación,

además los rangos de presión a los que el gráfico de Heckel presenta linealidad exceden las presiones de cualquier proceso de tableteo. Pese a todos los inconvenientes esta ecuación ha sido la más aceptada, además de que sigue aceptando modificaciones para mejorar sus alcances ^[34].

10.1.2 Ecuación de Kawakita

Otra ecuación que es ampliamente utilizada para estudiar la compresibilidad y compactabilidad de los materiales es la ecuación propuesta en 1966 por Kawakita y Tsutsumi, la cual fue concebida de manera empírica, en ella se describe la relación entre el grado de reducción de volumen de la cama de polvos y la presión de compactación con la cual fue sometida ^[12]. Esta ecuación parte del supuesto de que las partículas sujetas a una presión se encuentran dentro de un espacio confinado y que durante todas las etapas de compresión existe un sistema equilibrado, de modo que el producto del término de presión con el término de volumen es siempre constante ^[12,35].

La ecuación introducida por Kawakita presenta la siguiente forma:

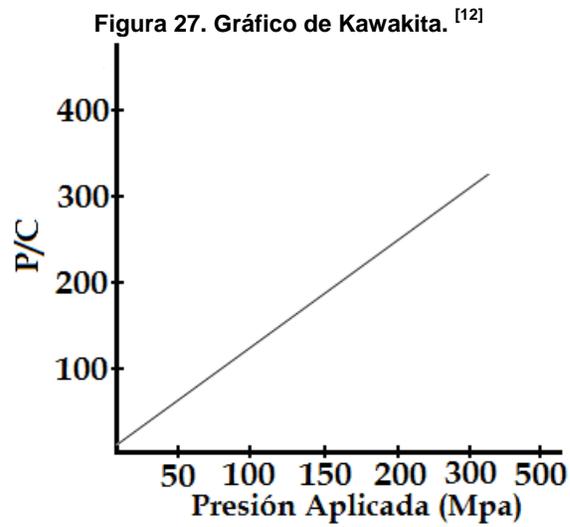
$$C = \frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{abP}{1 + bP} \text{ ----- (4)}$$

Donde **C** es el grado de reducción del volumen, **V₀** es el volumen inicial aparente, **V** el volumen a una presión aplicada **P** y finalmente a y b son constantes características del polvo. Esta forma de la ecuación resulta poco práctica para su representación gráfica, por lo que reacomodada a su forma lineal se obtiene:

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \text{ ----- (5)}$$

La constante **a** es indicativa del volumen máximo de reducción, considerándola como un índice de compresibilidad del polvo, sin embargo, esta a su vez puede ser contemplada como la porosidad del mismo; valores elevados de esta constante indican una buena compresibilidad por parte del material involucrado. La constante **b** está relacionada con la plasticidad del material e indica el límite elástico del polvo; valores altos de esta constante sugieren un límite elástico bajo, es decir, que al disminuir el valor de **b**, la elasticidad del material es menor.

Estas dos constantes se deben manejar con reserva ya que tanto a como b aún se les cuestiona su significado físico ^[24,35]. Un inconveniente de la ecuación de Kawakita es el valor de C, el cual es fuertemente dependiente del valor de V₀, por lo que se pueden presentar importantes desviaciones si el volumen inicial no es medido con precisión, o si el llenado de la cámara no es completamente uniforme ^[32].



La ecuación de Kawakita está considerada como una ecuación que tiene sus mejores resultados cuando se utiliza para análisis con características de bajas presiones y altas porosidades; como lo es en el análisis de consolidación por asentamiento en probeta. Para este propósito se ha modificado la ecuación cambiando a presión por el número de asentamientos ^[12, 32].

11. MATERIALES Y MÉTODOS

11.1 Materiales

Los materiales usados durante toda la experimentación y para todas las pruebas realizadas son: Celulosa Microcristalina (Avicel® PH 101) y Celulosa Microcristalina Coprocesada con Manitol (Avicel® PH 102 HFE, lote XN06817380) como diluentes-aglutinantes, Acetaminofén USP (lote 004808H003, *Mallinckrodt*) como principio activo, Estearato de Magnesio (lote OKP1142, *Nutrer*) como lubricante, y Aerosil 200 (lote 13850, *Nutrer*) como deslizante. Se excluyó el uso de cualquier desintegrante con el fin de observar la desintegración *per. se* de los diluentes.

11.2 Equipos e Instrumentos

11.2.1 Equipos

- Asentador de Polvos, JEL J. Engelsmann A.-G.
- Desintegrador Kinet.
- Friabilador Erweka TA3R.

11.2.2 Material de Laboratorio

- Malla # 20.
- Cilindro de plástico con base de goma.
- Probeta de 100 ml.
- Vasos de precipitado de 500 ml y 1L.
- Agitador de vidrio.
- Vidrio de reloj.
- Parrilla con agitación magnética.

11.2.3 Instrumentos

- Tableteadora excéntrica instrumentada Korsch EK-0/DMS, con juego de punzones cóncavos de 11mm de diámetro.
- Analizador de halógeno de humedad MB45, OHAUS BABRE.
- Vernier marca Mitutoyo.
- Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB204-5.
- Fracturador de tabletas (Durómetro) Varian VK200.
- Cronómetro.
- Termómetro de 50°C.

11.3 Métodos

11.3.1 Elaboración de Mezclas a Comprimir.

En primer lugar, se utilizó una muestra de cada uno de los diluentes-aglutinantes: **Avicel® PH 102 HFE** y **Avicel® PH 101** solos, por separado y sin la adición de algún otro material (lubricante, deslizante ó principio activo) para todas las evaluaciones reológicas y de compactabilidad.

Posteriormente se prepararon cinco mezclas con cada uno de los diluentes-aglutinantes teniendo un total de 10; **M_{1H}**, **M_{2H}**, **M_{3H}**, **M_{4H}** y **M_{5H}** para las mezclas que contienen Avicel® PH 102 HFE y **M_{1P}**, **M_{2P}**, **M_{3P}**, **M_{4P}** y **M_{5P}** para las mezclas que contienen Avicel® PH 101, variando únicamente y de manera creciente la proporción de estearato de magnesio (1-5%)^[40] y acetaminofén (20-40%)^[41]. Por cada mezcla se preparó un total de 200g que se elaboraron según las formulaciones de las tablas 5 y 6. Tras el pesado de los polvos se realizó un tamizado de seguridad con malla # 20, después los polvos se colectaron en una bolsa de plástico de 2 Kg. de capacidad y se mezclaron durante 5 minutos. Finalmente se agregó el lubricante mezclando durante 1 minuto más bajo las mismas condiciones.

Tabla 5. Variación de la proporción de Lubricante y Principio Activo, expresado en %p/p.

	% Estearato de Magnesio	% Acetaminofén	
Avicel® PH 102 HFE	0	0	Avicel® PH 101
M_{1H}	1	20	M_{1P}
M_{2H}	2	25	M_{2P}
M_{3H}	3	30	M_{3P}
M_{4H}	4	35	M_{4P}
M_{5H}	5	40	M_{5P}

Tabla 6. Formulaciones propuestas para la experimentación dadas en %p/p.

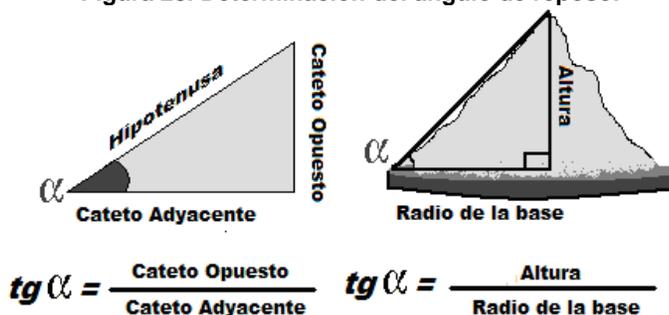
% Material	M _{1H}	M _{1P}	M _{2H}	M _{2P}	M _{3H}	M _{3P}	M _{4H}	M _{4P}	M _{5H}	M _{5P}
Acetaminofén Cristalino	20	20	25	25	30	30	35	35	40	40
Estearato de Magnesio	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
Aerosil 200	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Avicel® PH 102 HFE	78.5		72.5		66.5		60.5		54.5	
Avicel® PH 101		78.5		72.5		66.5		60.5		54.5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

11.3.2 Evaluaciones realizadas a los Diluentes-Aglutinantes y a las Mezclas

Las siguientes pruebas se realizaron con una misma muestra de los diluentes-aglutinantes: **Avicel® PH 102 HFE y Avicel® PH 101**, por separado para ambos productos, así como también con una misma muestra y por separado de cada una de las diferentes mezclas elaboradas.

- **Ángulo de reposo estático:** Se colocaron 100g del polvo sin compactar, en un cilindro de plástico con base de goma (esta de forma circular); tras ser llenado se libera el polvo por elevación del cilindro dejando en la base la muestra de material a la cual se le midió la altura del cono formado. El ángulo de reposo se determinó mediante el cálculo de la tangente la cual puede definirse de acuerdo a la figura 28.

Figura 28. Determinación del ángulo de reposo. ^[47]



Teniendo el valor de la tangente de alfa, para conocer el valor del ángulo simplemente se despeja de acuerdo a la ecuación 6. La prueba se realizó por triplicado.

$$\alpha = \text{tg}^{-1} \frac{\text{Altura}}{\text{Radio de la base}} \text{----- (6)}$$

- **Densidades.** Se llenó con polvo, sin compactarlo, la probeta graduada de 100 cm³ (previamente pesada) hasta aproximadamente 95(+/-5) cm³ (volumen inicial), esta misma se pesó con el polvo determinando así la densidad aparente (ρ_a) con la ecuación en la figura 29. Para equilibrar la superficie del polvo se niveló muy suavemente con un platillo circular; se midió el volumen que ocupa el polvo después de 500 asentamientos (volumen final) determinando así la densidad consolidada (ρ_c). La prueba se realizó por triplicado y calculando los índices de Hausner (I.H.) y Carr (I.C.) (figura 29).

Figura 29. Ecuaciones para determinar densidad consolidada (ρ_c), densidad aparente (ρ_a), Índice de Hausner (I.H.) e Índice de Carr (I.C.).^[44]

$$\rho_c = \frac{\text{masa del polvo}}{\text{volumen final}}$$

$$\rho_a = \frac{\text{masa del polvo}}{\text{volumen inicial}}$$

$$I.H. = \frac{\rho_c}{\rho_a}$$

$$I.C. = \frac{(\rho_c - \rho_a)}{\rho_c} \times 100$$

- **Cinética de Consolidación:** Siguiendo la misma metodología para el cálculo de las densidades, una probeta graduada de 100 cm³ (previamente pesada) fue llenada con 95(+/-5) cm³ de polvo. La boca de la probeta se tapó con papel parafilm midiendo el volumen aparente o inicial, y mediante el uso de un asentador de polvos JEL J. Engelsmann A.-G, se midieron los volúmenes después de 5, 10, 20, 30, 50, 100, 200 y 500 asentamientos. La probeta se pesó al final de la prueba conociendo la masa del polvo en el interior por diferencia de peso con la probeta vacía. Para conocer de manera precisa el volumen a determinado número de golpes, se anotó siempre el valor de la marca de graduación más cercana a la lectura del polvo, y utilizando el decimal 0.5 cuando esta se encontrara entre dos marcas; esta prueba se realizó por triplicado. La curva de consolidación construida posteriormente se analizó empleando la ecuación de Kawakita determinando los valores de las constantes **a y b**.
- **Determinación de Humedad:** Para las mezclas y ambos diluentes aglutinantes (Avicel® PH 101 - Avicel® PH 101 HFE) se colocó 1.0 g aproximadamente en el platillo de aluminio (previamente tarado) del Analizador de Halógeno de Humedad MB45, OHAUS BABRE. Se registró la pérdida de humedad mediante el modo estándar (100°C por 10min.) realizando esta prueba por triplicado.

11.3.3 Compresión de los Diluentes Aglutinantes y las Mezclas

Los diluentes-aglutinantes solos (sin la adición de algún otro material: lubricante, deslizante ó principio activo) y las mezclas de polvos (200 g para los excipientes y las mezclas) se comprimieron en la máquina tableteadora instrumentada manteniendo la velocidad de compresión a 30 tabletas/minuto, y a cinco diferentes fuerzas de compresión ajustando las durezas de los comprimidos obtenidos a 3kp, 6kp, 9kp, 12kp y 15kp, todas estas +/-3 kp; la masa de los mismos se ajustó y controló a 500mg +/-5%.

Durante la compresión de las mezclas se utiliza el software PMA 3, al que se le programó para que registrara las lecturas de 5 ciclos de compresión en cada fuerza de compresión aplicada.

11.3.4 Evaluación de los Comprimidos

Se obtuvieron tabletas de las diferentes fuerzas de compresión a las que se sometieron las mezclas, las cuales, se dejaron reposar por 48 horas aproximadamente; transcurrido este periodo, para cada fuerza de compresión aplicada, se tomó una muestra de 26 comprimidos de manera aleatoria y de los cuales:

- **Diez se ocuparon para evaluar:**

1. Diámetro (d), altura del comprimido (h); y a 5 de éstas se les evaluó además la altura de la cara del comprimido (h_c) utilizando el Vernier marca Mitutoyo
2. Variación de peso mediante el uso de la Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB204-5, se registro el peso individual de las tabletas para posteriormente calcular el promedio en peso de las mismas; esta evaluación debería estar bajo la especificación de 500mg +/- 5% ^[45,46].
3. Resistencia a la ruptura (dureza) en el Fracturador de tabletas Varian VK200, la cual debería encontrarse dentro de una variación de +/- 3kp

Se registraron los valores arrojados por estas tres primeras evaluaciones calculando su promedio, se calculó también la desviación estándar y el coeficiente de variación para la variación de peso y la resistencia a la ruptura (dureza). El procedimiento de las evaluaciones antes mencionadas fue idéntico para todas las tabletas fabricadas a las diferentes fuerzas de compresión con los diluentes aglutinantes solos y las formulaciones propuestas.

- **Diez más se ocuparon para evaluar:**

4. Friabilidad en el Friabilador Erweka TA3R. Se pesaron las 10 tabletas en la balanza analítica registrando su masa inicial y posteriormente se introdujeron al disco del friabilador a 25 rpm durante 4 minutos ^[45,46]. Terminado el tiempo de la prueba se pesaron nuevamente para conocer su masa final. La friabilidad fue calculada de acuerdo a la ecuación 7.

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{\text{Masa Inicial} - \text{Masa Final}}{\text{Masa Inicial}} \times 100 \text{ ----- (7)}$$

- **Los seis restantes se ocuparon para evaluar:**

5. Desintegración en el Desintegrador Kinet. Se tomaron 6 comprimidos y se introdujo uno por cada uno de los 6 tubos de 3 pulgadas de largo, abierto en la parte superior y sostenidos por un tamiz

en la canastilla (se colocaron discos o dados perforados en la parte superior de los tubos para evitar que las tabletas floten). Ésta se colocó en el brazo del desintegrador y se sumergió en un vaso de precipitado de 1 L de capacidad con aproximadamente 900 ml de agua, a 37+/- 2°C.^[45,46] Con la ayuda de un cronómetro se registra el tiempo de desintegración de los comprimidos colocados dentro de la canastilla del desintegrador.

De igual forma, el procedimiento de estas últimas dos pruebas fue idéntico para todas las tabletas fabricadas a diferentes fuerzas de compresión con los diluentes-aglutinantes solos y las formulaciones propuestas.

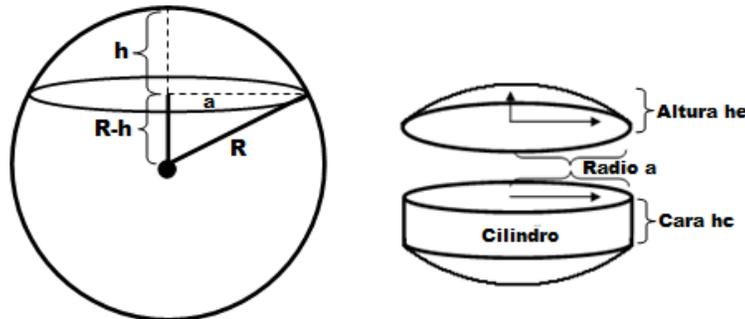
11.3.5 Cálculo de las densidades reales de las tabletas

El volumen de las tabletas se determinó a partir de las dimensiones de los comprimidos y utilizando la siguiente ecuación 8^[12]:

$$V_{tableta} = \pi h_e \left(\frac{d^2}{4} + \frac{h_e^2}{3} \right) + \frac{\pi d^2 h_c}{4} \quad \text{----- (8)}$$

Dónde h_e es la altura de la sección esférica, d es el diámetro de la tableta, h_c es la altura de la cara del comprimido y π es 3.1416. Esta fórmula se obtuvo tras analizar en la literatura que ecuaciones podían satisfacer el cálculo de un cuerpo cilíndrico con polos biconvexos [28-30], como lo son las tabletas, el análisis geométrico de las tabletas se basó la figura 30:

Figura 30. Aproximación geométrica para el cálculo del volumen de tabletas biconvexas.^[12]



Pero para poder calcular el volumen de la tableta es necesario realizar antes el cálculo de la altura de la sección esférica (h_e); este dato puede ser obtenido a partir de la altura total de la tableta (h_t) y la altura de la cara (h_c) por medio de la siguiente ecuación^[12]:

$$h_e = \frac{h_t - h_c}{2} \quad \text{----- (9)}$$

Finalmente al volumen obtenido de la tableta se le relacionó con la masa de la tableta para obtener la aproximación de la densidad verdadera de la tableta según la ecuación 10:

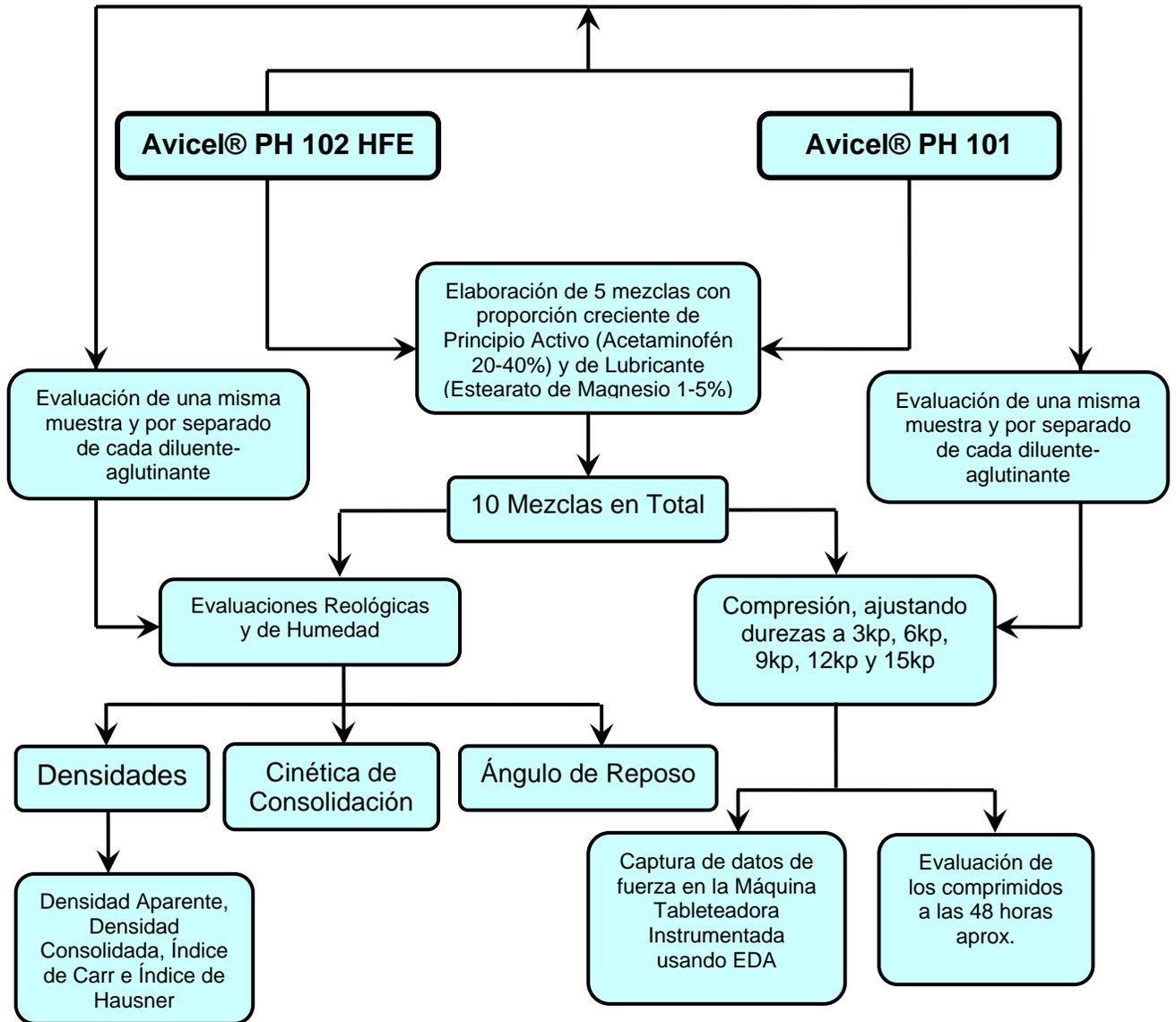
$$\rho_v = \frac{\text{masa de la tableta (g)}}{\text{volumen de la tableta (cm}^3\text{)}} \text{----- (10)}$$

11.3.6 Colección de datos de presión

Tras la compresión de las mezclas se recopilaron los datos de la Máquina Tableteadora Instrumentada, utilizando el software EDA con el que se obtiene el valor de la fuerza de compresión de los punzones, el tiempo que dura cada ciclo de compresión y la fuerza de eyección de la tableta, así como los ciclos de compresión.

Posteriormente los datos fueron tratados en hoja de cálculo de Microsoft Office Excel para poder realizar directamente una comparación del desempeño de ambos diluentes-aglutinantes además de su aplicación a los modelos matemáticos de Kawakita y Heckel. Con este tratamiento de datos, además, fue posible también evaluar el desempeño de las mezclas en donde se incorporaron cada uno de los 2 diluentes-aglutinantes.

Figura 31. Diagrama general de las actividades realizadas



12. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

12.1 Reología y Humedad de los Polvos

En las tablas 7 y 8 se muestran los valores promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los diluentes aglutinantes y las 5 diferentes mezclas preparadas con cada uno de estos. Los valores particulares pueden consultarse en el apéndice A.

Tabla 7. Valores promedio del cálculo de densidades, Índice de Hausner (I.H.) e Índice de Carr (I.C.).

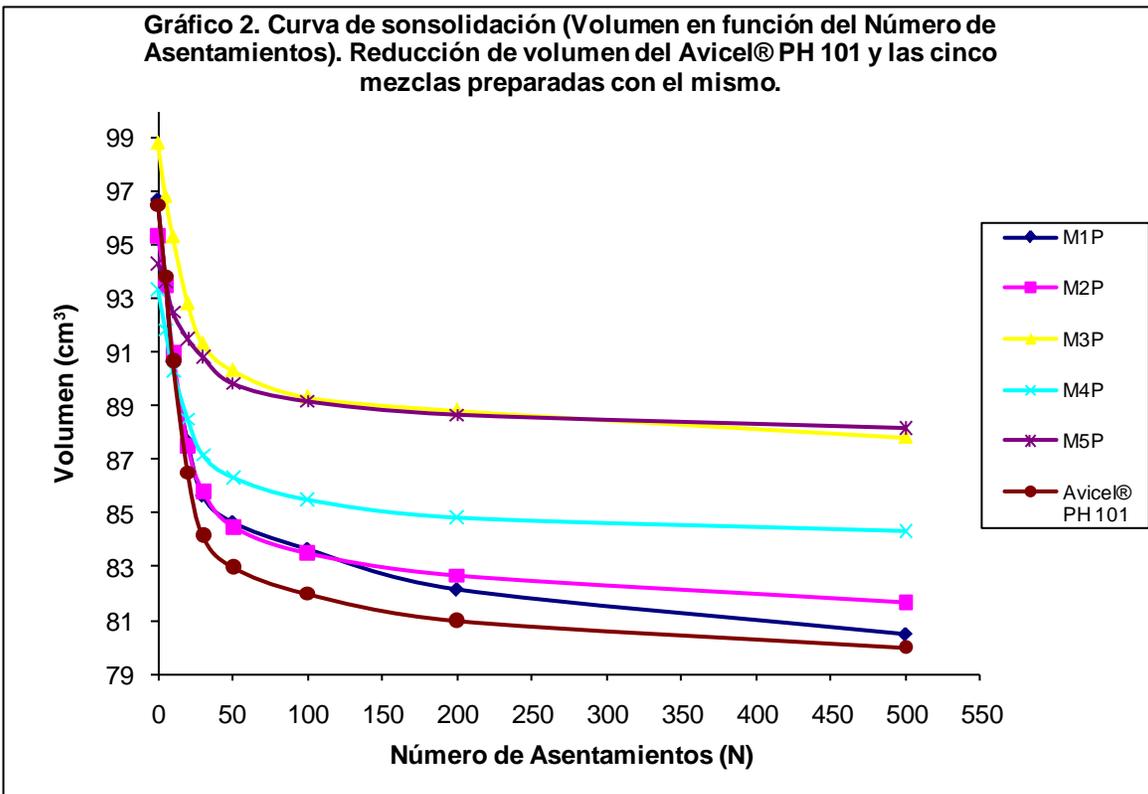
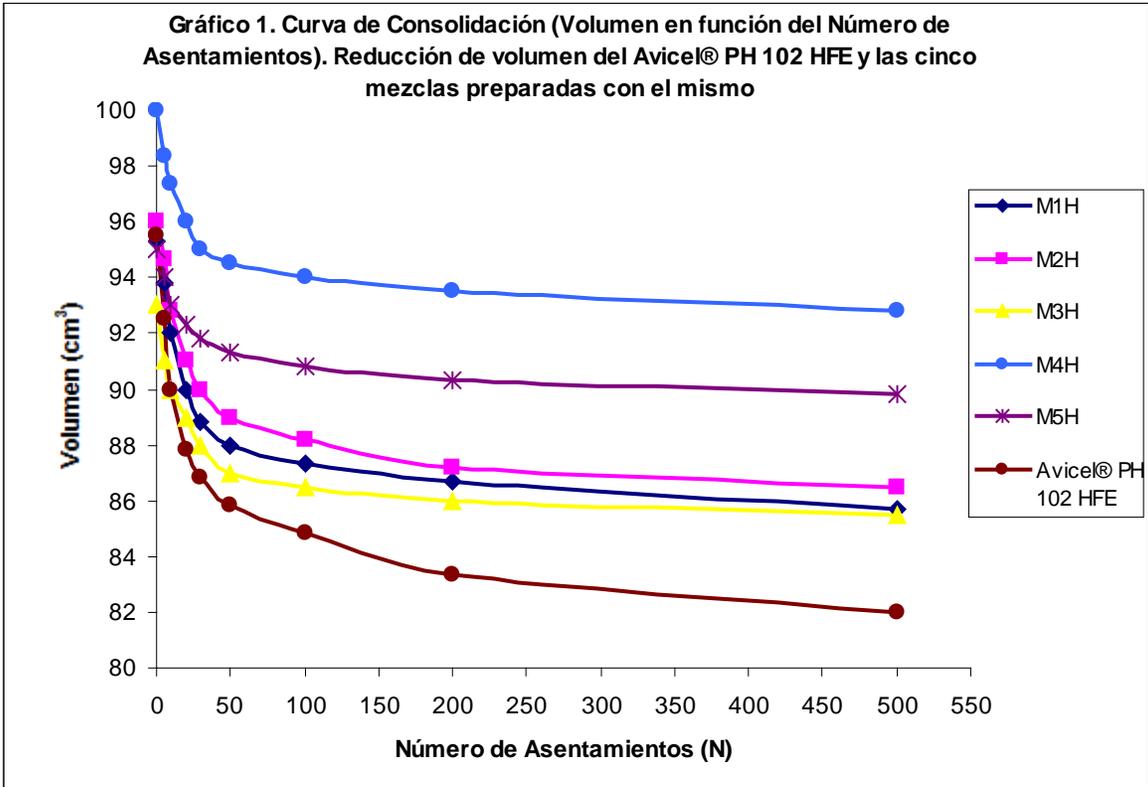
Mezcla	Densidades (g/cm ³)		I.H.	I.C.	Mezcla	Densidades (g/cm ³)		I.H.	I.C.
	ρ_a	ρ_c				ρ_a	ρ_c		
Avicel® PH 102 HFE	0.407	0.474	1.165	14.142	Avicel® PH 101	0.316	0.381	1.206	17.098
M _{1H}	0.461	0.514	1.113	10.148	M _{1P}	0.395	0.474	1.201	16.722
M _{2H}	0.490	0.543	1.110	9.886	M _{2P}	0.430	0.502	1.168	14.342
M _{3H}	0.534	0.581	1.088	8.065	M _{3P}	0.469	0.528	1.125	11.130
M _{4H}	0.562	0.606	1.077	7.166	M _{4P}	0.512	0.567	1.107	9.627
M _{5H}	0.596	0.630	1.057	5.438	M _{5P}	0.542	0.580	1.070	6.523

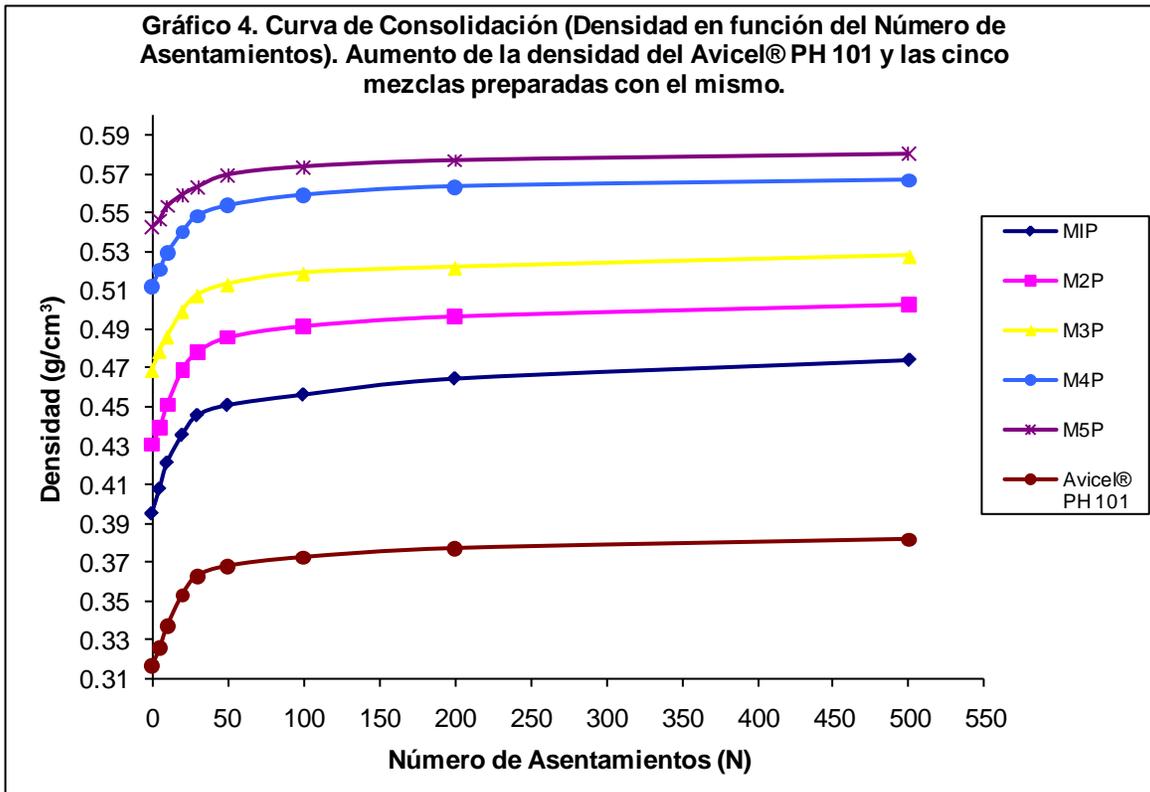
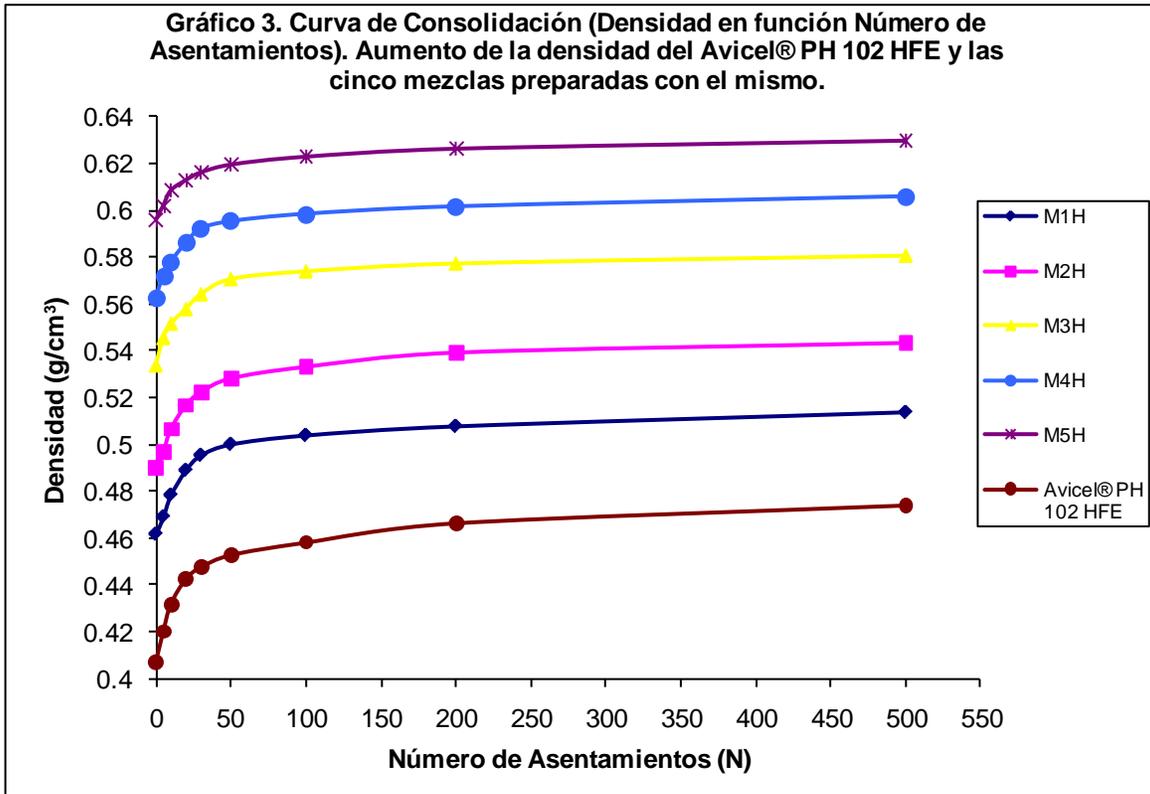
Tabla 8. Valores de % de humedad y ángulo de reposo.

Mezcla	Contenido de Humedad (%)	Ángulo de Reposo	Mezcla	Contenido de Humedad (%)	Ángulo de Reposo
Avicel® PH 102 HFE	3.75	24.13°	Avicel® PH 101	4.27	49.04°
M _{1H}	2.81	27.72°	M _{1P}	2.9	41.14°
M _{2H}	2.46	28.88°	M _{2P}	2.79	38.71°
M _{3H}	2.25	31.27°	M _{3P}	2.59	37.54°
M _{4H}	2.17	33.52°	M _{4P}	2.32	35.29°
M _{5H}	1.93	35.69°	M _{5P}	2.16	34.83°

12.2 Cinética de Consolidación

A continuación se muestran las curvas de consolidación en los gráficos 1, 2, 3, y 4 construidos con los valores y datos arrojados por esta prueba para los 2 diluentes-aglutinantes evaluados y las 5 mezclas elaboradas con cada uno de éstos. De manera comparativa se realizó un análisis entre el desempeño del Avicel® PH 102 HFE contra el desempeño del Avicel® PH 101, así como el desempeño de las distintas mezclas en las que éstos se incorporaron. Los valores del volumen, densidad y número de asentamientos se pueden consultar en el apéndice B.





Se observa en los gráficos 1 y 2 que las curvas de consolidación no muestran una clara tendencia con respecto a la reducción de volumen de las mezclas y los diluentes-aglutinantes solos debido a que la magnitud del volumen inicial tomado para cada muestra tratada varió en un rango de 90 a 100 cm³ de. No obstante, es evidente que la relación de cambio del volumen en función del número de asentamientos va siendo cada vez menor conforme se incrementa la adición de estearato de magnesio y acetaminofén dentro de las mezclas.

Las curvas de consolidación para la densidad en función del número de asentamientos se muestran en los gráficos 3 y 4. Estas arrojan una clara tendencia de incremento en las densidades iniciales producto de la proporción nula (en el caso de los diluentes-aglutinantes) y creciente de materiales (principio activo y lubricante). Sin embargo, esta razón de cambio (densidad en función al número de asentamientos), va siendo cada vez menor conforme se incrementa la cantidad de estearato de magnesio y acetaminofén.

12.3 Evaluación a los comprimidos fabricados.

En las tablas 9, 10, 11, 12, 13 y 14 se muestran los valores promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos que fueron fabricados con **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y las 5 mezclas elaboradas con cada uno de éstos. Los resultados mostrados en cada tabla son de comprimidos obtenidos a cada uno de los valores de dureza ajustada y su fuerza máxima de compresión asociada.

Tabla 9. Resultados promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con ambos diluentes aglutinantes solos y sin la adición de algún otro componente a diferentes fuerzas de compresión.

Avicel® PH 102 HFE													
Fuerza Max. de Compresión (kN)	Dureza Ajustada (kp)	Dureza Promedio Obtenida (kp)	σ	% C.V.	Variación de Peso (mg)	σ	% C.V.	Altura (mm)	Diámetro (mm)	hc (mm)	he (mm)	% Friabilidad	Tiempo de Desintegración (seg.)
1433	3KP	2.13	0.095	4.454	506.4	13.50	0.267	9.032	11.17	6.613	1.209	3.405	6.5
1885	6KP	4.57	0.116	2.537	506.9	1.287	0.254	8.086	11.17	5.873	1.106	0.670	8.69
2237	9KP	6.72	0.123	1.829	504.1	1.197	0.237	7.539	11.17	5.410	1.065	0.377	10.83
2589	12KP	9.01	0.145	1.608	500.6	0.699	0.140	7.133	11.15	5.040	1.047	0.339	14.1
4.123	15KP	15.2	0.767	5.049	496.8	1.619	0.326	6.161	11.15	4.137	1.012	0.302	33
Avicel® PH 101													
Fuerza Max. de Compresión (kN)	Dureza Ajustada (kp)	Dureza Promedio Obtenida (kp)	σ	% C.V.	Variación de Peso (mg)	σ	% C.V.	Altura (mm)	Diámetro (mm)	hc (mm)	he (mm)	% Friabilidad	Tiempo de Desintegración (seg.)
1.785	3KP	2.77	0.263	9.483	499.8	3.225	0.645	8.427	11.17	6.107	1.160	2.180	6.545
2.815	6KP	6.48	0.665	10.257	500.1	4.228	0.845	7.377	11.17	5.300	1.039	0.461	8.975
4.115	9KP	9.01	0.860	9.540	498.8	5.996	1.202	6.297	11.17	4.310	0.994	0.439	2.0
5.254	12KP	12.9	0.620	4.806	507.6	4.274	0.842	6.051	11.16	4.040	1.006	0.433	30.5
5.983	15KP	14.72	0.809	5.499	501.5	4.950	0.987	5.847	11.16	3.833	1.007	0.439	42.5

Tabla 10. Resultados promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con las mezclas que contenían Avicel® PH 102 HFE (M_H) y Avicel® PH 101 (M_{1P}) al 1% de estearato de magnesio y el 20% de acetaminofén a diferentes fuerzas de compresión.

M _H													
Fuerza Max. de Compresión (kN)	Dureza Ajustada (kp)	Dureza Promedio Obtenida (kp)	σ	% C.V.	Variación de Peso (mg)	σ	% C.V.	Altura (mm)	Díametro (mm)	hc (mm)	he (mm)	% Friabilidad	Tiempo de Desintegración (seg.)
3.871	3KP	4.19	0.202	4.833	496.1	1.101	0.222	6.162	11.2	3.953	1.104	2.370	27
6.36	6KP	10.58	0.379	3.587	499.9	2.807	0.561	5.586	11.18	3.470	1.058	0.420	52.5
8.27	9KP	15.15	0.821	5.419	498.4	2.675	0.537	5.277	11.16	3.207	1.035	0.261	86
11.362	12KP	20.65	1.110	5.374	497.7	2.406	0.483	5.054	11.15	3.083	0.985	0.300	198.5
15.233	15KP	24.66	0.832	3.372	499.5	2.550	0.510	4.906	11.15	2.900	1.003	0.180	345
21.115	18KP	30.51	1.186	3.886	499.2	2.394	0.480	4.79	11.15	2.793	0.998	0.120	666
M _{1P}													
Fuerza Max. de Compresión (kN)	Dureza Ajustada (kp)	Dureza Promedio Obtenida (kp)	σ	% C.V.	Variación de Peso (mg)	σ	% C.V.	Altura (mm)	Díametro (mm)	hc (mm)	he (mm)	% Friabilidad	Tiempo de Desintegración (seg.)
3.368	3KP	3.14	0.288	9.157	504.1	2.923	0.580	6.685	11.2	4.840	0.922	7.040	30.5
4.625	6KP	5.75	0.462	8.043	503.2	3.994	0.794	6.226	11.18	4.190	1.018	1.388	48.5
5.907	9KP	9.31	0.489	5.249	504.1	3.479	0.690	5.87	11.17	3.847	1.012	0.978	71.5
7.089	12KP	11.44	0.771	6.736	502.7	4.398	0.875	5.643	11.17	3.600	1.022	0.577	168.5
8.622	15KP	14.25	0.762	5.347	502.3	1.636	0.326	5.478	11.17	3.403	1.037	0.298	318.5
10.206	18KP	18.07	0.979	5.416	508.2	2.348	0.462	5.324	11.17	3.250	1.037	0.256	566

Tabla 11. Resultados promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con las mezclas que contenían Avicel® PH 102 HFE (M_{2H}) y Avicel® PH 101 (M_{2P}) al 2% de estearato de magnesio y el 25% de acetaminofén a diferentes fuerzas de compresión.

M_{2H}													
Fuerza Max. de Compresión (kN)	Dureza Ajustada (kp)	Dureza Promedio Obtenida (kp)	σ	% C.V.	Variación de Peso (mg)	σ	% C.V.	Altura (mm)	Diámetro (mm)	hc (mm)	he (mm)	% Friabilidad	Tiempo de Desintegración (seg.)
5.027	3KP	1.69	0.145	8.575	497.8	3.259	0.655	5.77	11.19	4.043	0.863	6.048	240.5
7.416	6KP	3.98	0.132	3.308	507	1.764	0.348	5.471	11.18	3.727	0.872	1.508	277
10.156	9KP	6.09	0.367	6.018	507.2	1.814	0.358	5.167	11.16	3.423	0.872	0.792	385
20.185	12KP	8.92	0.244	2.736	506.8	1.932	0.381	4.889	11.13	3.230	0.830	0.671	898.5
26.922	13KP	9.9	0.604	6.098	505.7	1.252	0.248	4.825	11.12	3.047	0.889	0.454	982.5
M_{2P}													
Fuerza Max. de Compresión (kN)	Dureza Ajustada (kp)	Dureza Promedio Obtenida (kp)	σ	% C.V.	Variación de Peso (mg)	σ	% C.V.	Altura (mm)	Diámetro (mm)	hc (mm)	he (mm)	% Friabilidad	Tiempo de Desintegración (seg.)
4.902	3KP	2.11	0.152	7.222	504	2.211	0.439	6.074	11.21	3.650	1.212	4.491	113.5
6.561	6KP	3.9	0.149	3.822	504.7	1.567	0.310	5.702	11.18	3.397	1.153	1.146	127.5
9.125	9KP	6.4	0.267	4.167	509.8	1.398	0.274	5.439	11.18	3.160	1.140	0.669	137
11.89	12KP	9.04	0.440	4.869	508.3	1.252	0.246	5.189	11.16	2.900	1.145	0.414	178
16.314	15KP	11.24	0.756	6.726	510.7	1.494	0.293	5.029	11.14	2.823	1.103	0.393	215.5

Tabla 12. Resultados promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con las mezclas que contenían Avicel® PH 102 HFE (M_{3H}) y Avicel® PH 101 (M_{3P}) al 3% de estearato de magnesio y el 30% de acetaminofén a diferentes fuerzas de compresión.

M_{3H}													
Fuerza Max. de Compresión (kN)	Dureza Ajustada (kp)	Dureza Promedio Obtenida (kp)	σ	% C.V.	Variación de Peso (mg)	σ	% C.V.	Altura (mm)	Diametro (mm)	hc (mm)	he (mm)	% Friabilidad	Tiempo de Desintegración (seg.)
5.128	3KP	2.13	0.095	4.454	501.3	1.947	0.388	5.728	11.17	3.753	0.987	4.977	845
8.094	6KP	4.67	0.283	6.061	502.4	2.547	0.507	5.357	11.15	3.380	0.989	1.012	925.5
11.815	9KP	7.01	0.423	6.032	506.2	4.211	0.832	5.119	11.14	3.170	0.975	0.572	1055
22.096	12KP	9.3	0.221	2.378	504.2	3.393	0.673	4.924	11.14	3.017	0.954	0.394	1128
27.601	13KP	9.63	0.585	6.076	503.7	2.908	0.577	4.885	11.14	2.940	0.973	0.356	1315
M_{3P}													
Fuerza Max. de Compresión (kN)	Dureza Ajustada (kp)	Dureza Promedio Obtenida (kp)	σ	% C.V.	Variación de Peso (mg)	σ	% C.V.	Altura (mm)	Diametro (mm)	hc (mm)	he (mm)	% Friabilidad	Tiempo de Desintegración (seg.)
5.53	3KP	2.15	0.246	11.446	503.1	3.213	0.639	5.818	11.18	3.86	0.979	5.146	659.5
8.295	6KP	4.11	0.524	12.744	504.5	7.138	1.415	5.431	11.17	3.52	0.956	1.250	845
11.84	9KP	6.7	0.629	9.387	508.6	5.168	1.016	5.218	11.16	3.29	0.964	0.691	972
20.185	12KP	9.48	0.531	5.599	508.5	6.916	1.360	4.988	11.14	3.083	0.952	0.437	1118.5
21.467	13KP	9.72	0.371	3.813	510.4	4.351	0.853	4.959	11.14	2.99	0.985	0.371	1391.5

Tabla 13. Resultados promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con las mezclas que contenían Avicel® PH 102 HFE (M_{4H}) y Avicel® PH 101 (M_{4P}) al 4% de estearato de magnesio y el 35% de acetaminofén a diferentes fuerzas de compresión.

M_{4H}													
Fuerza Max. de Compresión (kN)	Dureza Ajustada (kp)	Dureza Promedio Obtenida (kp)	σ	% C.V.	Variación de Peso (mg)	σ	% C.V.	Altura (mm)	Diámetro (mm)	hc (mm)	he (mm)	% Friabilidad	Tiempo de Desintegración (seg.)
5.983	2	1.86	0.288	15.458	503.4	4.195	0.833	5.525	11.18	3.663	0.931	3.726	786.5
7.114	3	2.19	0.202	9.246	505.1	2.558	0.506	5.485	11.16	3.463	1.011	2.584	1001
16.44	4.5	4.14	0.488	11.789	509.9	9.983	1.958	5.324	11.15	3.273	1.025	18.275	1095.5
18.733	6	4.57	0.337	7.370	503.6	3.026	0.601	5.019	11.14	3.08	0.9695	7.714	1356
M_{4P}													
Fuerza Max. de Compresión (kN)	Dureza Ajustada (kp)	Dureza Promedio Obtenida (kp)	σ	% C.V.	Variación de Peso (mg)	σ	% C.V.	Altura (mm)	Diámetro (mm)	hc (mm)	he (mm)	% Friabilidad	Tiempo de Desintegración (seg.)
6.41	3	2.19	0.218	9.969	507	3.162	0.624	5.61	11.18	3.47	1.07	2.737	775
7.566	4.5	3.07	0.142	4.619	505.7	2.541	0.502	5.48	11.16	3.307	1.087	1.574	901.5
10.156	6	4.73	0.295	6.228	504.9	2.885	0.571	5.25	11.16	3.203	1.023	0.850	1036
13.298	7.5	5.69	0.401	7.052	508	3.621	0.713	5.172	11.15	3.13	1.021	0.774	1236.5
21.191	9	7.07	0.356	5.036	505.9	3.315	0.655	5.025	11.15	2.95	1.0375	0.454	1495.5

Tabla 14. Resultados promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con las mezclas que contenían Avicel® PH 102 HFE (M_{5H}) y Avicel® PH 101 (M_{5P}) al 5% de estearato de magnesio y el 40% de acetaminofén a diferentes fuerzas de compresión.

M_{5H}													
Fuerza Max. de Compresión (kN)	Dureza Ajustada (kp)	Dureza Promedio Obtenida (kp)	σ	% C.V.	Variación de Peso (mg)	σ	% C.V.	Altura (mm)	Diámetro (mm)	hc (mm)	he (mm)	% Friabilidad	Tiempo de Desintegración (seg.)
8.195	3KP	3.4	0.323	9.505	515.8	2.741	0.531	5.437	11.16	3.513	0.962	8.919	1155.5
9.879	4KP	4.16	0.448	10.762	509.1	5.507	1.082	5.31	11.15	3.427	0.942	11.196	1408.5
13.675	4.1KPPI	4.7	0.383	8.148	508.8	8.390	1.649	5.201	11.13	3.320	0.941	18.014	1533
20.236	4KP F2	5.38	0.371	6.888	503.1	2.846	0.566	5.108	11.13	3.247	0.931	0.905	1775.5
28.933	5KP	6.1	0.452	7.412	502.5	2.415	0.481	4.997	11.13	3.023	0.987	0.962	2033.5
M_{5P}													
Fuerza Max. de Compresión (kN)	Dureza Ajustada (kp)	Dureza Promedio Obtenida (kp)	σ	% C.V.	Variación de Peso (mg)	σ	% C.V.	Altura (mm)	Diámetro (mm)	hc (mm)	he (mm)	% Friabilidad	Tiempo de Desintegración (seg.)
6.812	3KP	1.97	0.313	15.882	508.1	8.185	1.611	5.638	11.18	3.73	0.954	4.653	849
9.814	5KP	4.54	0.151	3.316	511.1	6.454	1.263	5.33	11.16	3.31	1.01	0.708	1311
13.826	6KP	5.61	0.213	3.800	502.9	4.581	0.911	5.122	11.13	3.237	0.943	2.221	1927
16.842	7KP	6.01	0.281	4.670	516.7	2.584	0.500	5.051	11.13	3.18	0.9355	0.808	2499

Debido a la proporción creciente de materiales (lubricante y principio activo), los valores de fuerza máxima de compresión arrojados por la máquina tableteadora instrumentada excedían el margen de medición (50KN como máximo). Fue necesario disminuir el ajuste de dureza propuesto inicialmente para el último valor de M_{2H} , M_{3H} y M_{3P} , y en las últimas cuatro mezclas restantes: M_{4H} , M_{4P} , M_{5H} y M_{5P} se propusieron nuevos valores como se muestran en las tablas 13 y 14.

A continuación se muestran en la tabla 15 la densidad y volumen calculados para las tabletas fabricadas con **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y las 5 mezclas elaboradas con cada uno de éstos. De igual forma, los resultados mostrados son de comprimidos obtenidos a cada uno de los valores de dureza ajustada.

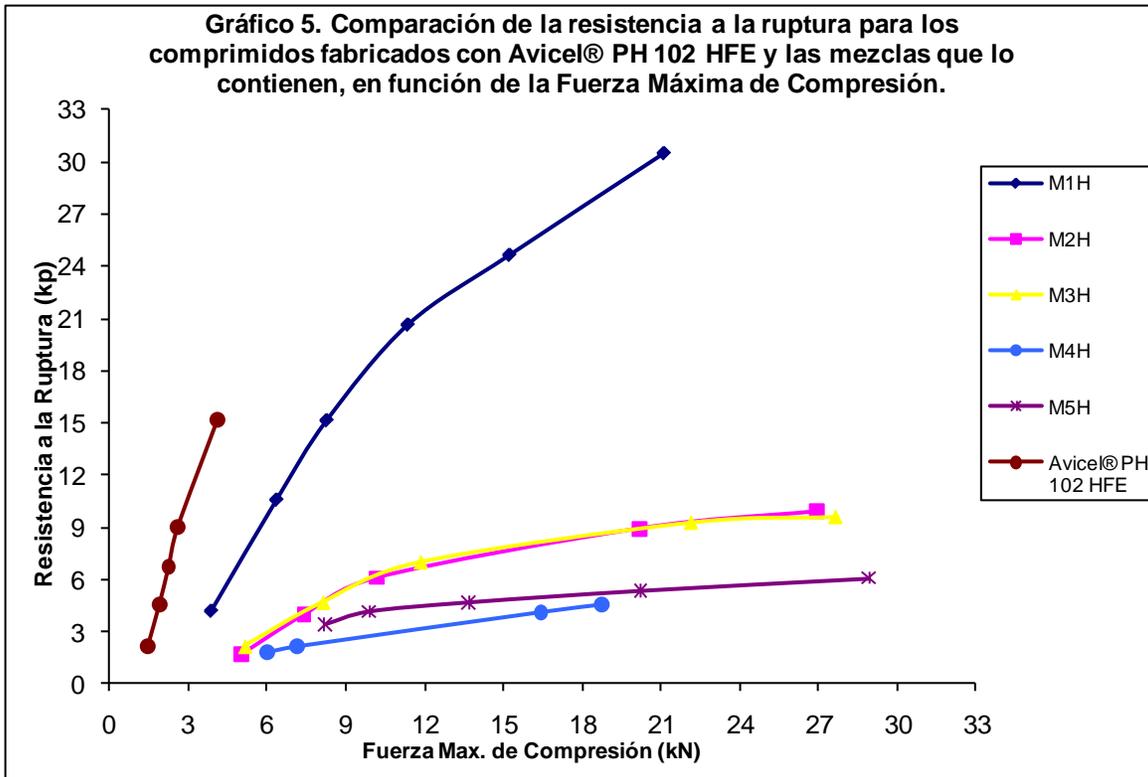
Tabla 15. Densidad y Volumen de las tabletas fabricadas con los diluentes-aglutinantes y las 10 mezclas a cada valor de dureza esperada.

Dureza Ajustada (kp)	Volumen (cm ³)	Densidad (g/cm ³)	Dureza Ajustada (kp)	Volumen (cm ³)	Densidad (g/cm ³)
Avicel® PH 102 HFE			Avicel® PH 101		
3KP	1005.436	0.504	3KP	941.115	0.531
6KP	902.207	0.562	6KP	825.837	0.606
9KP	844.350	0.597	9KP	715.448	0.697
12KP	799.870	0.626	12KP	691.318	0.734
15KP	701.495	0.708	15KP	671.498	0.747
M_{1H}			M_{1P}		
3KP	717.294	0.692	3KP	750.317	0.672
6KP	653.475	0.765	6KP	712.241	0.707
9KP	618.606	0.806	9KP	675.443	0.746
12KP	590.700	0.843	12KP	654.194	0.768
15KP	578.028	0.864	15KP	639.629	0.785
18KP	566.232	0.882	18KP	624.504	0.814
M_{2H}			M_{2P}		
3KP	653.027	0.762	3KP	720.968	0.699
6KP	623.397	0.813	6KP	674.520	0.748
9KP	591.401	0.858	9KP	647.354	0.788
12KP	556.967	0.910	12KP	621.101	0.818
13KP	555.686	0.910	15KP	599.061	0.853
M_{3H}			M_{3P}		
3KP	659.067	0.761	3KP	668.238	0.753
6KP	620.604	0.810	6KP	626.749	0.805
9KP	594.889	0.851	9KP	605.650	0.840
12KP	573.792	0.879	12KP	579.896	0.877
13KP	571.881	0.881	13KP	580.299	0.880
M_{4H}			M_{4P}		
2KP	634.607	0.793	3KP	657.052	0.772
3KP	636.492	0.794	4.5KP	643.683	0.786
4.5KP	621.096	0.821	6KP	614.768	0.821
6KP	584.640	0.861	7.5KP	605.817	0.839
			9KP	593.130	0.853

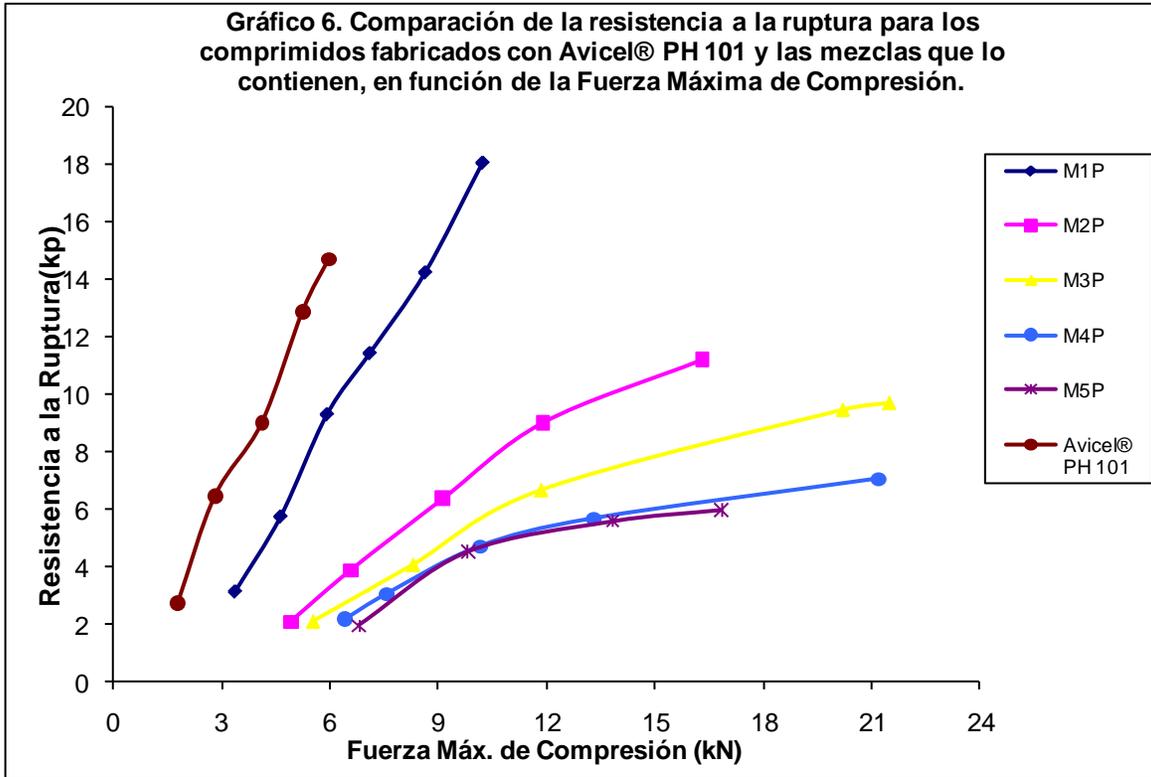
M _{5H}			M _{5P}		
3KP	626.854	0.823	3KP	648.039	0.784
4KP	611.305	0.833	5KP	621.246	0.823
4.1KPF1	598.396	0.850	6KP	590.926	0.851
4KPF2	588.364	0.855	7KP	583.301	0.886
5KP	583.191	0.862			

12.3.1 Resistencia a la Ruptura

A partir de los resultados experimentales se construyeron gráficos de resistencia a la ruptura (dureza) en función de la fuerza de compresión aplicada.



Como se muestra en los gráficos 5 y 6, la fuerza máxima de compresión aplicada es directamente proporcional a la resistencia a la ruptura únicamente para: **Avicel® PH 102 HFE, Avicel® PH 101, M_{1P} y M_{4H}** observándose un comportamiento lineal en todos los puntos, mientras que para el caso de **M_{1H}, M_{2H}, M_{3H}, M_{5H}, M_{2P}, M_{3P}, M_{4P} y M_{5P}** se observan dos regiones: una primera región lineal, la cual va disminuyendo conforme va incrementando la proporción de estearato de magnesio y acetaminofén en las mezclas, seguida por un punto de inflexión que hace que el modelo lineal caiga al llegar a un determinado incremento en fuerza, revelando así, la segunda región lineal, la cual presenta una menor respuesta en dureza por efecto de la fuerza de compresión.



Dicho de otra forma, la respuesta a la resistencia a la ruptura es directamente proporcional a la fuerza máxima de compresión aplicada en determinados intervalos de fuerza, y cruzando la frontera de dicho intervalo, se encuentra que, la caída del modelo está estrechamente asociada con la presencia de sistemas combinados formados por estearato de magnesio y acetaminofén cristalino en proporción creciente; es decir, la presencia de estos dos materiales disminuye las propiedades de compactabilidad de las mezclas.

Estos dos materiales por presentar un tamaño de partícula mucho menor al de los diluentes-aglutinantes van ocupando los espacios interparticulares existentes en estos, reduciendo así, el área efectiva para la formación de enlaces entre partículas vecinas. Ante el incremento de la fuerza de compresión, la proximidad entre partículas de diluyente-aglutinante se ve incrementada necesitando de nuevos sitios para la unión; la presencia de proporciones crecientes de estearato de magnesio y acetaminofén dentro de las mezclas ocupan estos sitios impidiendo dicho fenómeno manifestándose una pérdida significativa en la compactabilidad que se ve reflejada claramente en la disminución de la dureza de los comprimidos a fuerzas de compresión elevadas. Este comportamiento se evidencia con la caída del modelo lineal hacia la segunda región lineal a valores elevados de fuerza máxima de compresión.

Se puede observar el caso de M_{2P} , M_{5H} y M_{5P} , las tres mezclas presentan regiones lineales conformadas por dos puntos únicamente, dejando así, una sola región lineal predominante para todo

el modelo; debido a la falta de datos, el análisis de linealidad se hizo únicamente con la primera región para M_{2P} y con la segunda región para M_{5H} y M_{5P} al no saber estadísticamente el comportamiento de estos sistemas a distintos valores de fuerza máxima de compresión y dureza.

Tras observar este comportamiento se realizó el tratamiento por mínimos cuadrados parciales a las porciones lineales obteniendo el valor de la pendiente y la ordenada al origen (intercepto). De acuerdo a lo dicho con anterioridad, la pendiente y el intercepto para las primeras porciones de M_{5H} y M_{5P} así como para la segunda porción de M_{2P} se expresan como indeterminados.

Tabla 16. Resultados del análisis de linealidad para Avicel® PH 102 HFE y las 5 mezclas elaboradas con el mismo.

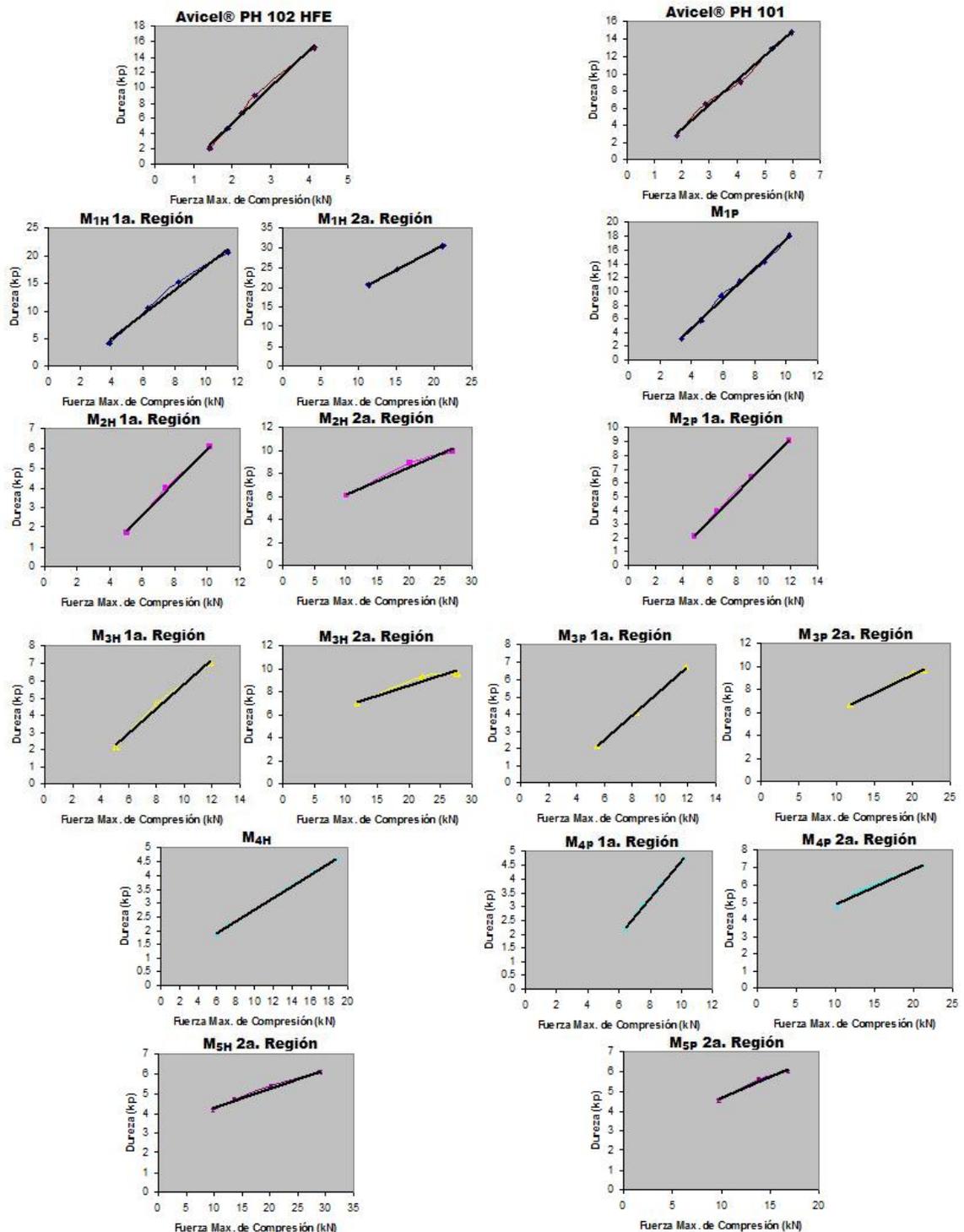
Mezcla	% Estearato de Magnesio	% Acetaminofén Cristalino	Pendiente (kp/kN)	Intercepto	r^2
Avicel® PH 102 HFE	0	0	4.8314	-4.3274	0.9984
M1	1	20	2.1981	-3.7676	0.9911
1a.Región					
2a.Región			1.0096	9.2169	0.9999
M2	2	25	0.8557	-2.5262	0.996
1a.Región					
2a.Región			0.2315	3.8847	0.9845
M3	3	30	0.7256	-1.452	0.9921
1a.Región					
2a.Región			0.1732	5.0952	0.9859
M4	4	35	0.2108	0.6454	0.999
M5	5	40	Indeterminado		
1a.Región					
2a.Región			0.1001	3.2645	0.9883

Tabla 17. Resultados del análisis de linealidad para Avicel® PH 101 y las 5 mezclas elaboradas con el mismo.

Mezcla	% Estearato de Magnesio	% Acetaminofén Cristalino	Pendiente (kp/kN)	Intercepto	r^2
Avicel® PH 101	0	0	2.7924	-1.9668	0.9924
M1	1	20	2.1577	-3.9924	0.9964
M2	2	25	0.9873	-2.6539	0.9994
1a.Región					
2a.Región			Indeterminado		
M3	3	30	0.7215	-1.8526	0.9999
1a.Región					
2a.Región			0.3207	2.9153	0.9974
M4	4	35	0.6718	-2.074	0.9982
1a.Región					
2a.Región			0.2094	2.7814	0.9804
M5	5	40	Indeterminado		
1a.Región					
2a.Región			0.2122	2.5226	0.9895

En cuanto a los coeficientes de determinación (r^2) se observa que para todos ellos se cuenta con valores ≥ 0.98 considerándose como satisfactorios para corresponder a datos experimentales, así los modelos obtenidos tras las regresiones son representativos y hacen buena estimación y predicción de los perfiles de compactación en los intervalos estudiados en los gráficos. Para mostrar mejor la correlación con los modelos obtenidos y las porciones tomadas se pueden observar la figura 32.

Figura 32. Secciones de los gráficos de resistencia a la ruptura contra fuerza de compresión tomadas para regresión lineal.

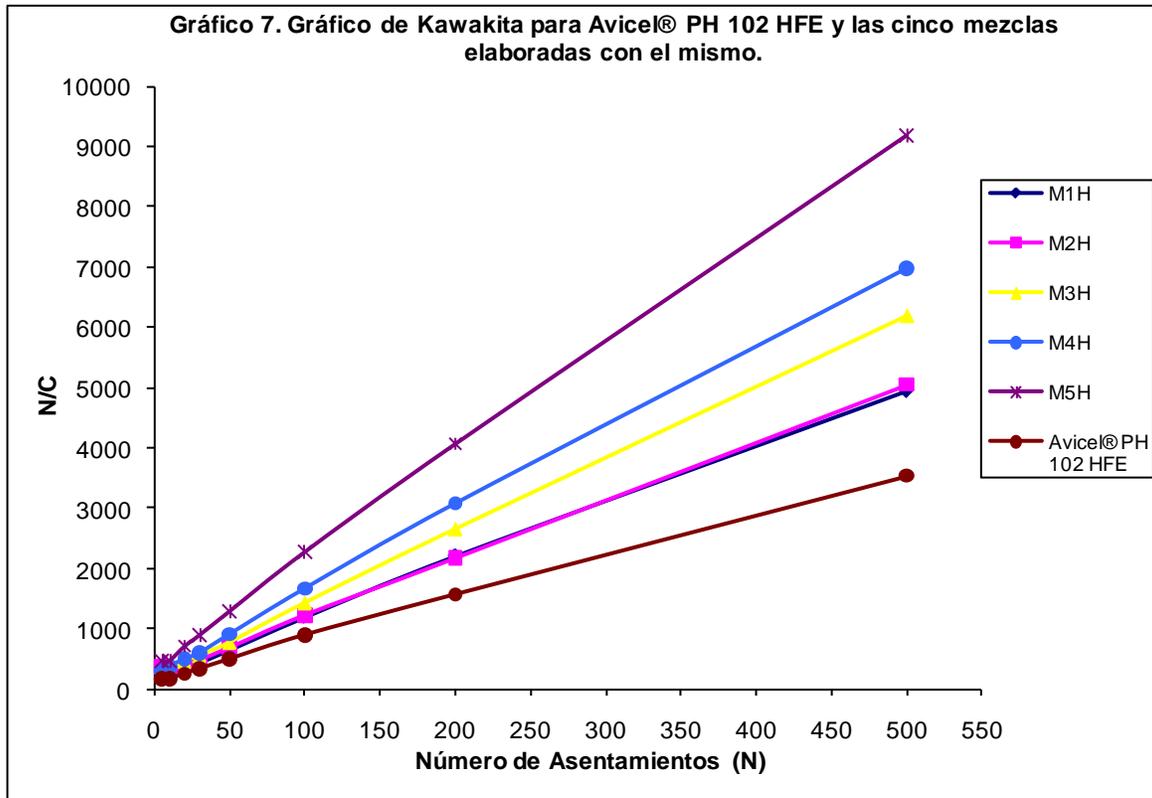


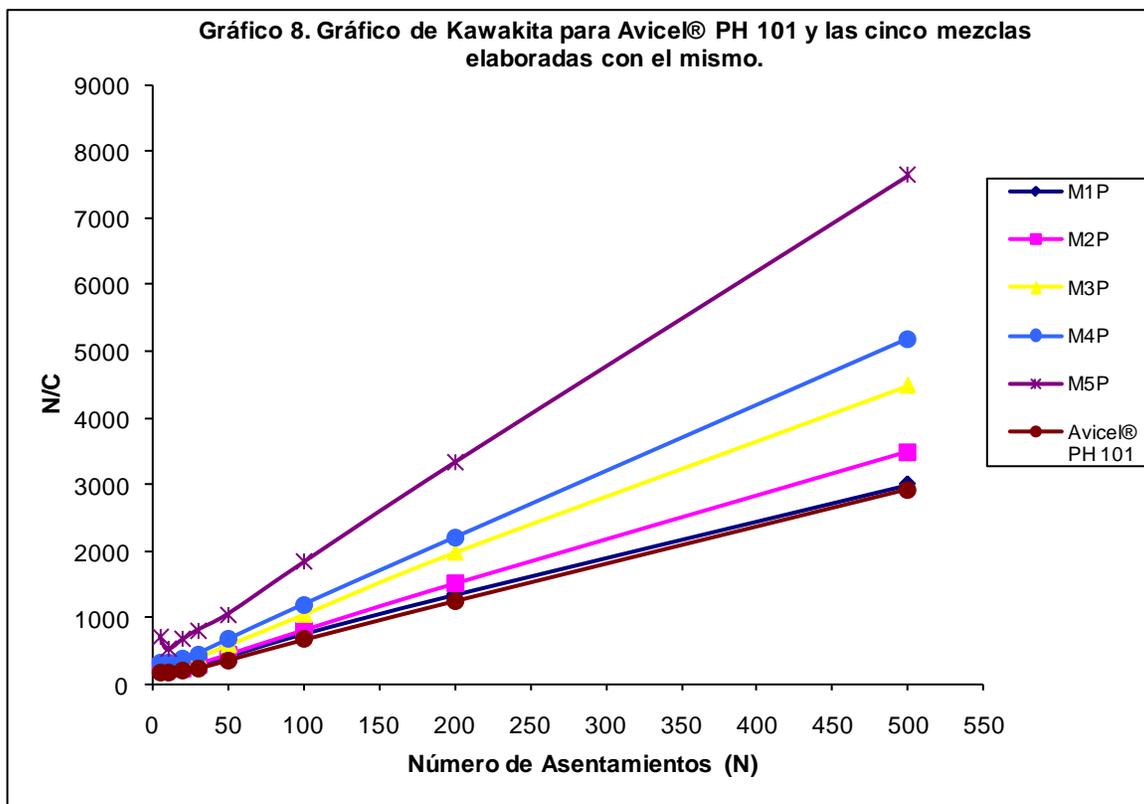
12.4 Aplicación de las ecuaciones de presión-porosidad

Con los datos obtenidos de volumen y densidad es posible aplicar las ecuaciones de presión-porosidad, convirtiendo la fuerza aplicada a presión de compactación; este cálculo se realiza considerando la fuerza aplicada por unidad de área relacionando dicha fuerza con el área de la cara del punzón ($6.7283 \times 10^{-4} \text{ m}^2$), para facilitar el cálculo de la presión de compactación se decidió encontrar el factor de conversión, encontrándose que al multiplicar por 14.86 a la fuerza de compresión y esta se encuentra en kN, se obtiene la presión de compactación en MPa. En el caso del modelo aplicado para la cinética de consolidación (la ecuación de Kawakita) se utilizan directamente los datos de reducción de volumen y el número de asentamientos para el tratamiento algebraico propio de la ecuación.

12.4.1 Aplicación de la Ecuación de Kawakita

Tras el tratamiento de resultados de las pruebas de cinética de consolidación según la ecuación de Kawakita se obtuvieron los siguientes gráficos.





En los gráficos 7 y 8 de Kawakita se puede observar un claro incremento en el valor de la pendiente de las rectas producto de las proporciones crecientes adicionadas de estearato de magnesio y acetaminofén para cada una de las mezclas preparadas con **Avicel® PH 102 HFE** y **Avicel® PH 101**.

Se realizó el tratamiento por mínimos cuadrados parciales a las rectas obtenidas para poder calcular las constantes de Kawakita de acuerdo al modelo matemático. El tratamiento de los datos para la construcción de dichos gráficos se puede consultar de manera detallada en el apéndice B.

Tabla 18. Constantes de Kawakita obtenidas para Avicel® PH 102 HFE y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.

Mezcla	% Estearato de Magnesio	% Acetaminofén Cristalino	Pendiente	a	Intercepto	b	r ²
Avicel® PH 102 HFE	0	0	6.8589	0.1458	141.6	0.0484	0.9987
M _{1H}	1	20	9.5119	0.1051	208.82	0.0456	0.9989
M _{2H}	2	25	9.6603	0.1035	228.19	0.0423	0.9993
M _{3H}	3	30	12.04	0.0831	201.51	0.0597	0.9998
M _{4H}	4	35	13.557	0.0738	249.92	0.0542	0.9993
M _{5H}	5	40	17.73	0.0564	397.55	0.0446	0.9993

Tabla 19. Constantes de Kawakita obtenidas para Avicel® PH 101 y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.

Mezcla	% Estearato de Magnesio	% Acetaminofén Cristalino	Pendiente	<i>a</i>	Intercepto	<i>b</i>	<i>r</i> ²
Avicel® PH 101	0	0	5.6537	0.1769	99.159	0.0570	0.9992
M _{1P}	1	20	5.7885	0.1728	121.69	0.0476	0.9989
M _{2P}	2	25	6.6953	0.1494	142.11	0.0471	0.9987
M _{3P}	3	30	8.6732	0.1153	176.14	0.0492	0.9994
M _{4P}	4	35	9.9677	0.1003	197.69	0.0504	0.9996
M _{5P}	5	40	14.446	0.0692	416.28	0.0347	0.9985

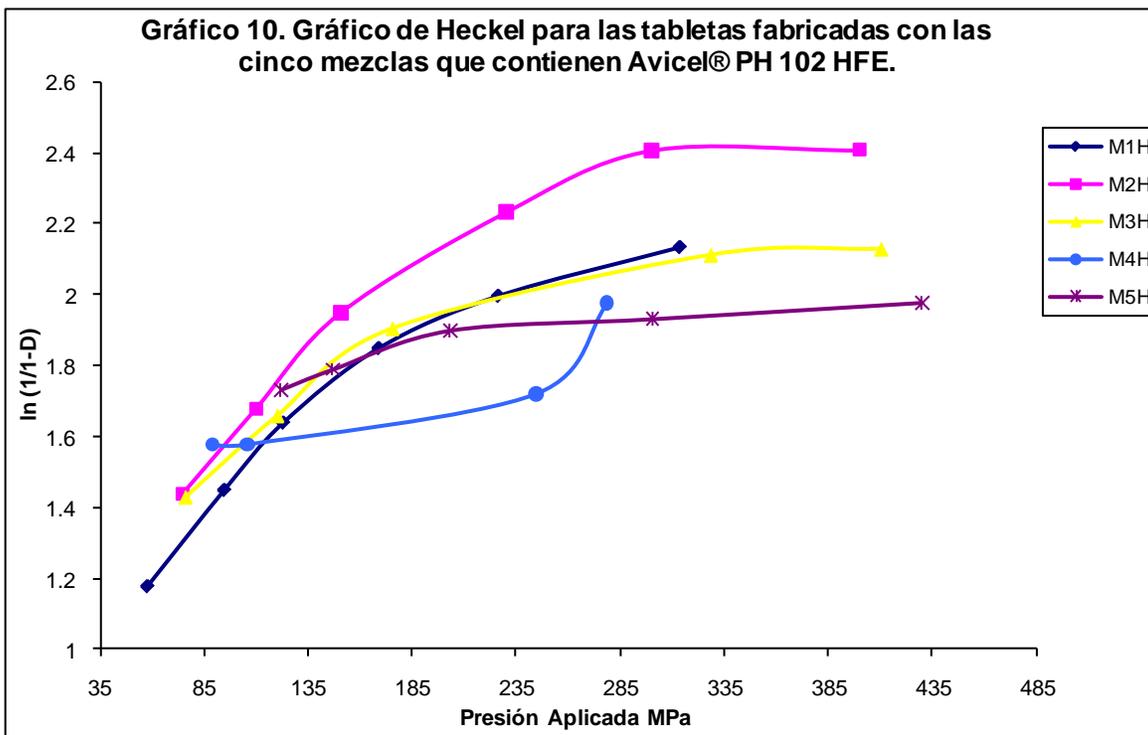
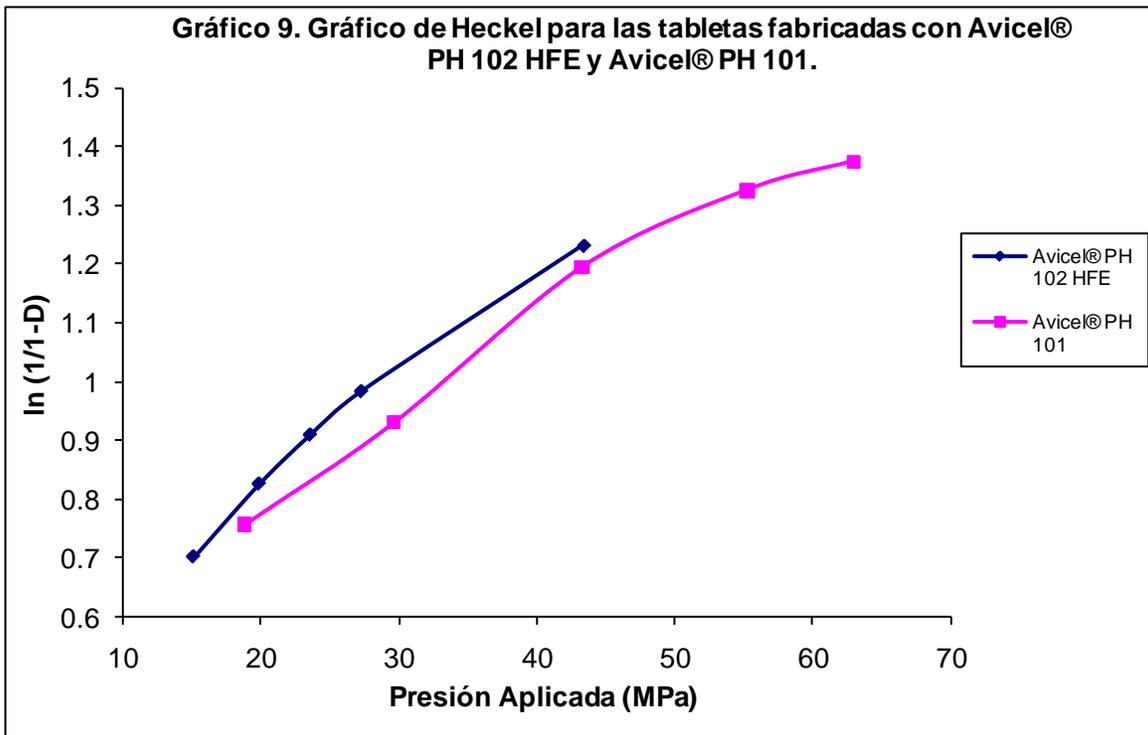
Se observa la disminución del valor de la constante *a*, el cual es inversamente proporcional al valor de la pendiente; así como también el leve incremento para una posterior disminución del valor de la constante *b*. Este comportamiento se asocia a la adición de forma creciente de estearato de magnesio y acetaminofén en cada una de las mezclas.

Los datos experimentales presentan un ajuste satisfactorio al modelo de Kawakita, un modelo lineal, obteniéndose coeficientes de determinación con valores ≥ 0.98 en todos los casos encontrándose así que, todos estos modelos tienen una muy buena predicción en la respuesta.

12.4.2 Aplicación de la Ecuación de Heckel

Se presentan en esta sección los gráficos de Heckel obtenidos para **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y las 5 mezclas preparadas con cada uno de éstos; se observa el cambio de la fase I a la fase II en el modelo evidenciando así la modificación en la respuesta por la adición de proporciones crecientes de estearato de magnesio y acetaminofén. De igual forma que en la sección anterior, el tratamiento de los datos para la construcción de dichos gráficos se puede consultar de manera detallada en el apéndice B.

Debido a la diferencia entre la magnitud de las escalas, los modelos de Heckel obtenidos para **Avicel® PH 102 HFE** y **Avicel® PH 101** (gráfico 9) se muestran al principio y por separado de los gráficos 10 y 11. Para la obtención de las constantes de Heckel se realizó el tratamiento por mínimos cuadrados parciales a las regiones lineales de la fase II del gráfico, los resultados obtenidos se presentan en las tablas 20 y 21.



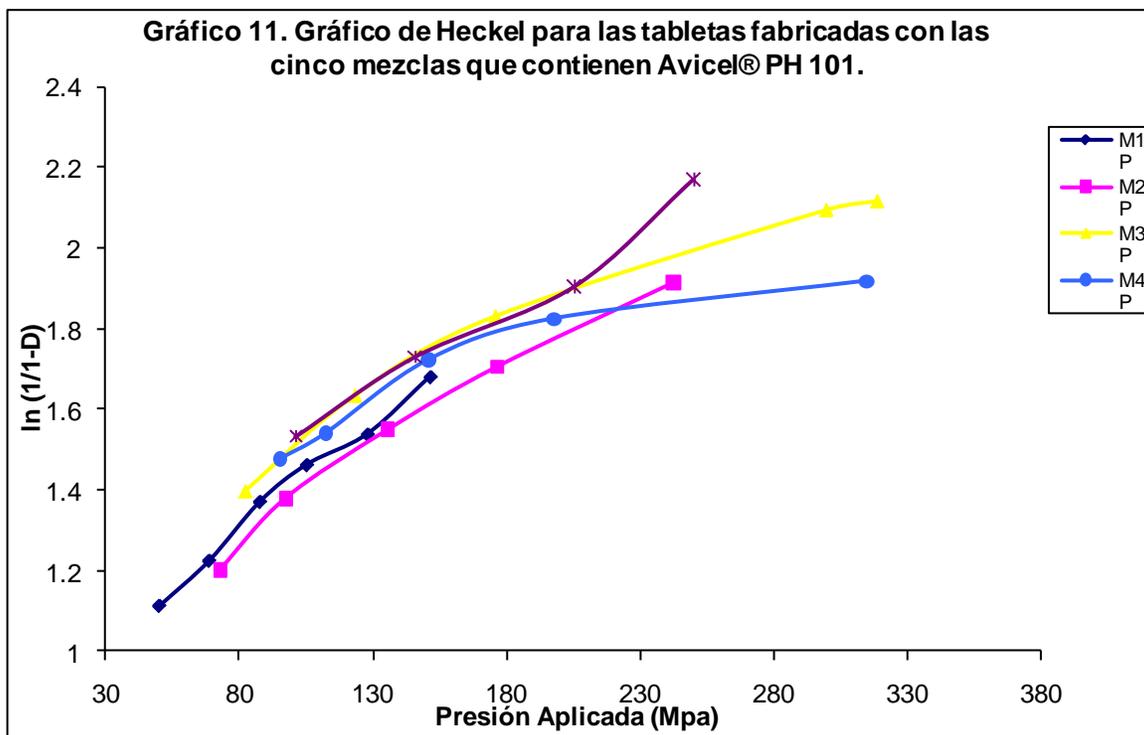


Tabla 20. Parámetros de Heckel obtenidos para Avicel® PH 102 HFE y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.

Mezcla	% Estearato de Magnesio	% Acetaminofén Cristalino	K_H	P_y	A	r^2
Avicel® PH 102 HFE	0	0	1.6×10^{-2}	62.5	0.5388	0.998
M _{1H}	1	20	2.7×10^{-3}	370.37	1.5355	0.981
M _{2H}	2	25	4.4×10^{-3}	227.27	1.4856	0.9956
M _{3H}	3	30	1.9×10^{-3}	526.32	1.6661	0.9937
M _{4H}	4	35	1.4×10^{-3}	714.29	1.4835	0.9921
M _{5H}	5	40	5×10^{-4}	2000	1.8276	0.9996

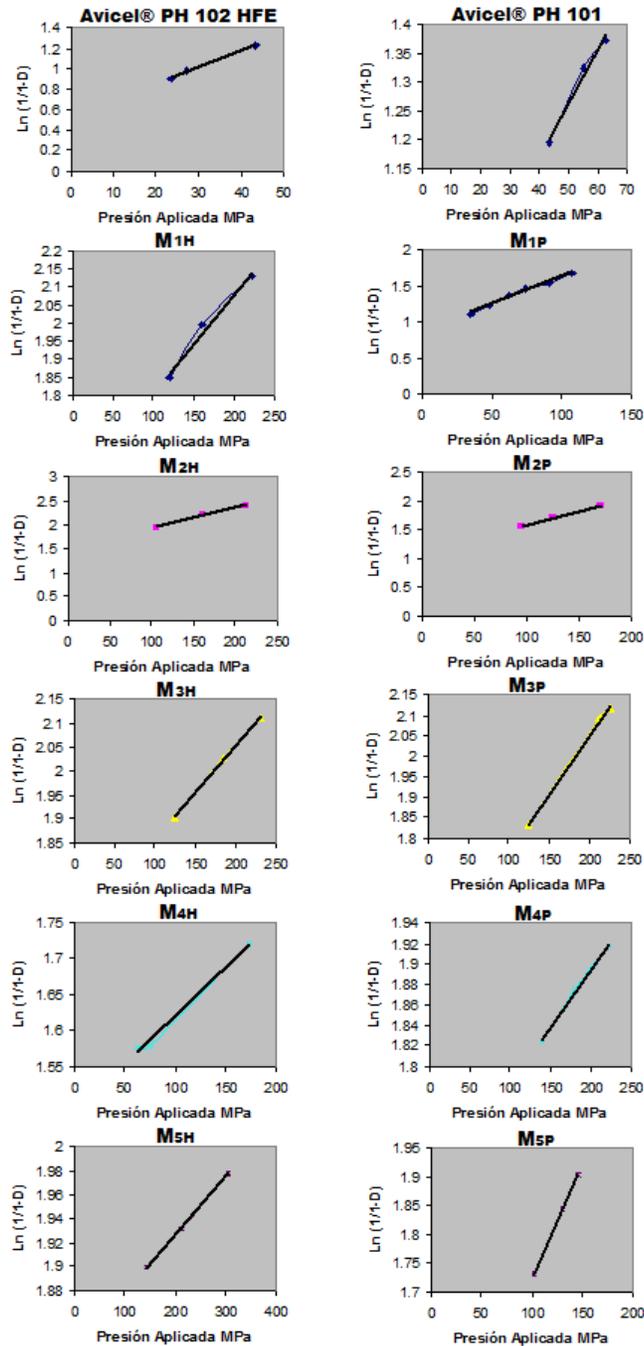
Tabla 21. Parámetros de Heckel obtenidos para Avicel® PH 101 y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.

Mezcla	% Estearato de Magnesio	% Acetaminofén Cristalino	K_H	P_y	A	r^2
Avicel® PH 101	0	0	9.3×10^{-3}	107.53	0.7988	0.9825
M _{1P}	1	20	7.7×10^{-3}	129.87	0.8602	0.9871
M _{2P}	2	25	4.8×10^{-3}	208.33	1.0954	0.9973
M _{3P}	3	30	2.9×10^{-3}	344.83	1.473	0.9971
M _{4P}	4	35	1.1×10^{-3}	909.09	1.6661	0.9984
M _{5P}	5	40	3.5×10^{-3}	285.71	1.304	0.9861

Se puede observar que, la adición de estearato de magnesio y acetaminofén en proporciones crecientes tiene el efecto de disminuir el valor de K_H y por ende aumentar el valor de P_y , los cuales,

son indicativos del mecanismo de deformación predominante. Para los modelos lineales obtenidos con Heckel, se obtuvieron coeficientes de determinación de 0.98 considerándose satisfactorios para corresponder a datos experimentales, así los modelos obtenidos tras las regresiones son representativos y hacen buena estimación y predicción de la respuesta para estudiar la compactabilidad; de la misma forma que para los gráficos de dureza en función de la fuerza máxima de compresión, para mostrar mejor la correlación con los modelos obtenidos y las porciones tomadas en el análisis, se pueden observar la figura 33.

Figura 33. Secciones de los Gráficos de Heckel tomadas para regresión lineal.



12.5 Perfiles de Compresión

De los datos obtenidos por módulo de instrumentación, se tomó el de cada Área Bajo la Curva (ABC) de los comprimidos fabricados con **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y 5 las mezclas elaboradas con cada uno de éstos a un ajuste de dureza de 6kp; a este valor de dureza ajustada es posible apreciar claramente la variación del Área Bajo la Curva ante el incremento de la fuerza de compresión y al incremento de las proporciones de estearato de magnesio y acetaminofén.

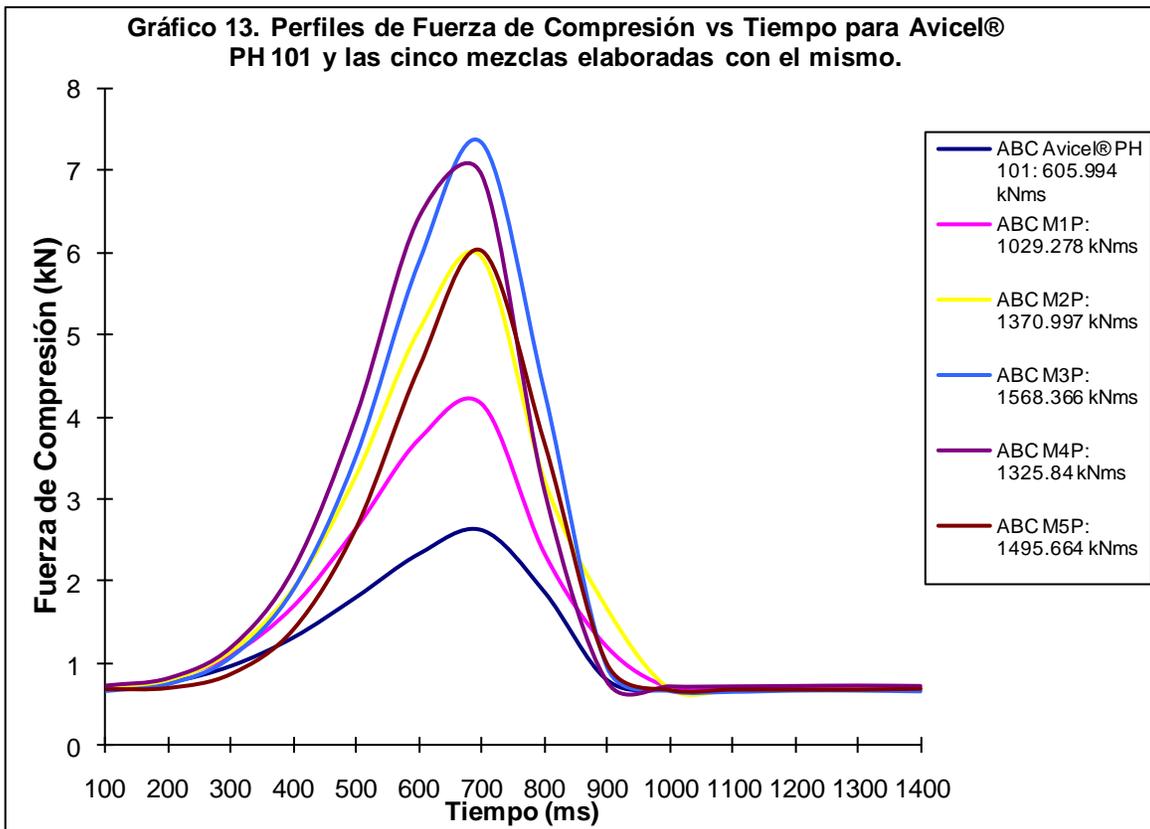
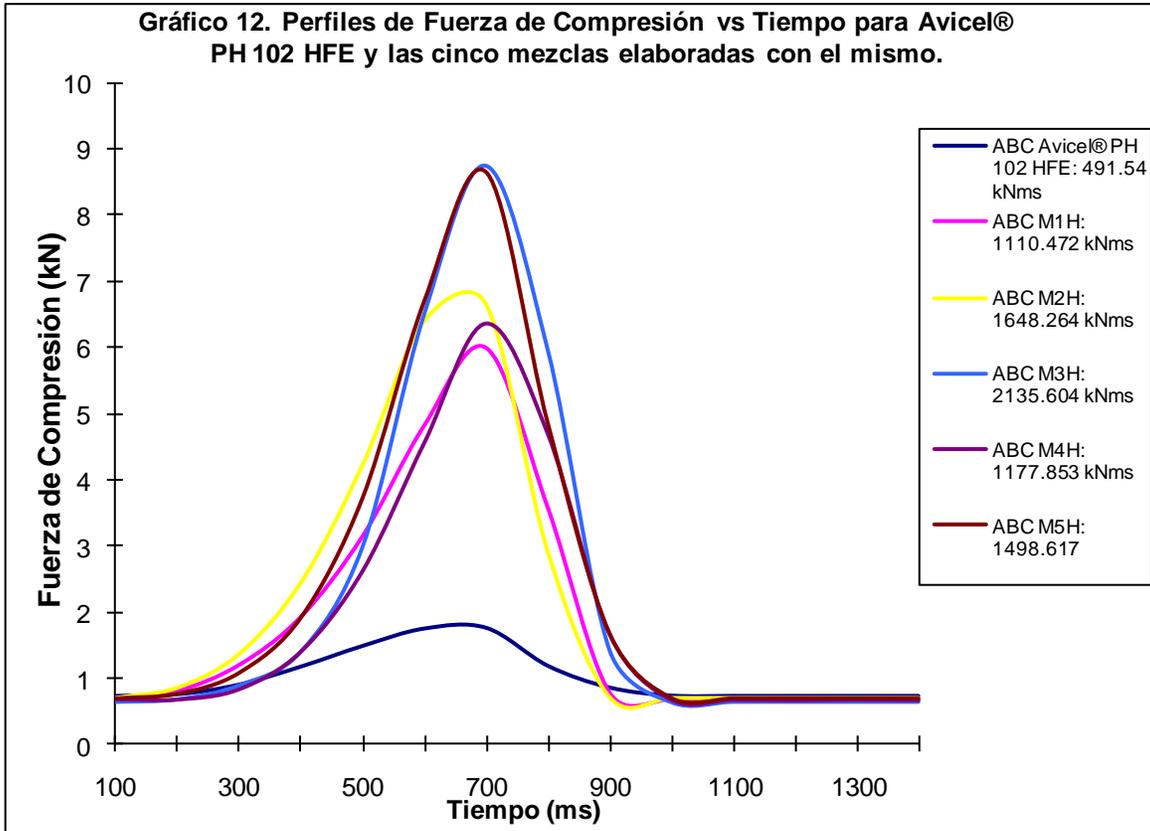
En las tablas 22 y 23 se muestran los valores del Área Bajo la Curva (ABC) para los comprimidos fabricados con **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y las 5 mezclas preparadas con cada uno de éstos, siendo $F_{1...6}$ la fuerza máxima de compresión asociada a cada uno de los diferentes ajustes de dureza (estos valores pueden consultarse en las tablas 9, 10, 11, 12, 13 y 14).

Tabla 22. Datos de Área Bajo la Curva (ABC) para Avicel® PH 102 HFE y las cinco mezclas elaboradas con el mismo a distintas fuerzas de compresión asociadas (F).

Mezcla	% Estearato de Magnesio	% Acetaminofén Cristalino	ABC (kNms)					
			F_1	F_2	F_3	F_4	F_5	F_6
Avicel® PH 102 HFE	0	0	400.607	491.54	600.25	660.57	826.762	
M_{1H}	1	20	742.148	1110.472	1417.246	1816.57	2368.896	5761.095
M_{2H}	2	25	1156.058	1648.264	2174.05	4176.157	5642.103	
M_{3H}	3	30	1040.013	2135.604	5055.204	8448.855	13680.522	
M_{4H}	4	35	1056.442	1177.853	2960.22	2717.561		
M_{5H}	5	40	1299.632	1498.617	2058.712	3192.546	4598.935	

Tabla 23. Datos de Área Bajo la Curva (ABC) para Avicel® PH 101 y las cinco mezclas elaboradas con el mismo a distintas fuerzas de compresión asociadas (F).

Mezcla	% Estearato de Magnesio	% Acetaminofén Cristalino	ABC (kNms)					
			F_1	F_2	F_3	F_4	F_5	F_6
Avicel® PH 101	0	0	435.097	605.994	827.473	952.297	1083.085	
M_{1P}	1	20	794.27	1029.278	1268.294	1468.288	1726.652	2071.661
M_{2P}	2	25	1064.378	1370.997	1819.675	2349.924	3127.597	
M_{3P}	3	30	1093.037	1568.366	2172.035	3630.171	5623.564	
M_{4P}	4	35	1133.146	1325.84	1820.609	2245.395	3405.87	
M_{5P}	5	40	1474.68	1495.664	2438.072	8013.032		



Desde un punto de vista físico, el área Bajo la Curva representa la fuerza total aplicada durante todo el ciclo de compresión para la formación de un compacto. En relación a esto se puede observar en los gráficos 12 y 13 que, el Área Bajo la Curva (ABC) para el caso de los diluentes-aglutinantes puros es significativamente menor en comparación con el Área Bajo la Curva de todas las mezclas; entendiéndose esto como una fuerza aplicada mucho menor para generar un comprimido de buenas características.

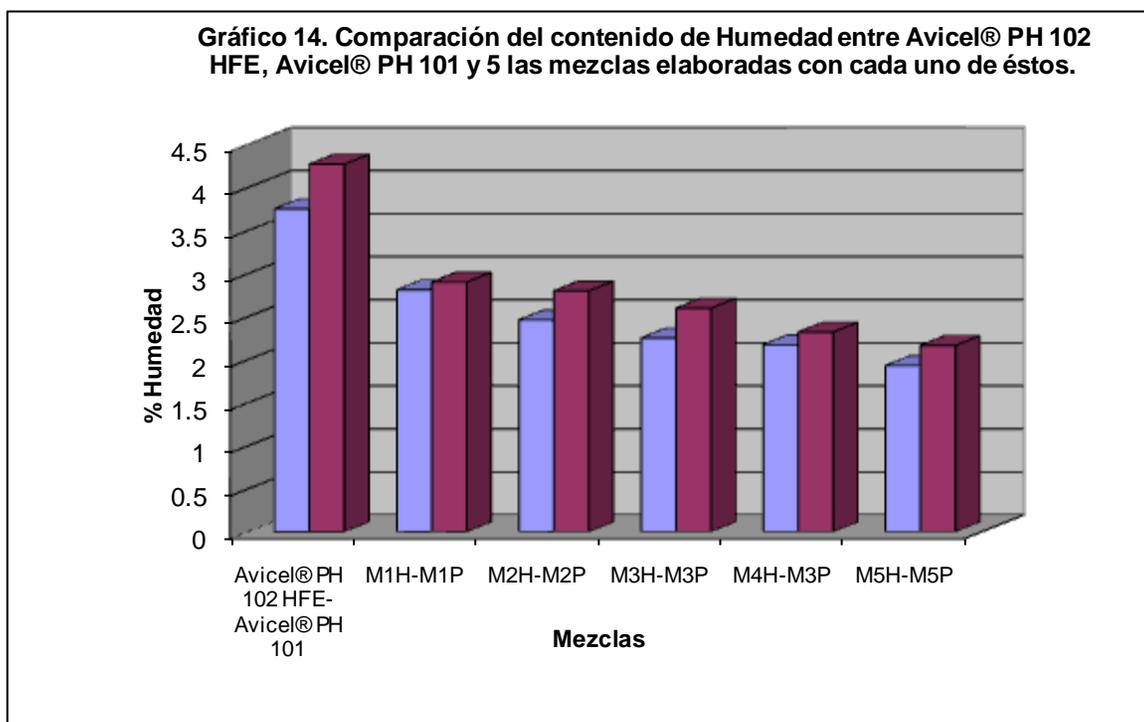
Por otro lado, se puede observar un incremento en el Área Bajo la Curva de **M_{1H}**, **M_{2H}**, **M_{3H}**, **M_{1P}**, **M_{2P}** y **M_{3P}** indicativo de que la fuerza aplicada necesaria para la obtención de comprimidos con características similares es mayor y se ve afectada por la adición de proporciones crecientes de materiales que reducen la compactibilidad (estearato de magnesio y acetaminofén); sin embargo, esta tendencia ascendente se ve interrumpida por la existencia de una notoria disminución en el valor del Área Bajo la Curva de las mezclas que poseen la carga máxima de lubricante y principio activo (**M_{4H}**, **M_{5H}**, **M_{4P}** y **M_{5P}**) evidenciando así, la pérdida de la compactibilidad aún a fuerzas de compresión elevadas obteniendo comprimidos de características regulares a pobres.

13. DISCUSIÓN

13.1 Contenido de Humedad

De los contenidos de humedad para **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y las cinco mezclas elaboradas con cada uno de estos, ninguno sobrepasó el 5%. En el caso del valor obtenido para los diluentes-aglutinantes, este se mantiene de acuerdo a las especificaciones señaladas en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* ^[23] y sus respectivas fichas técnicas (3-5% para **Avicel® PH 101** y no mayor al 5% para **Avicel® PH 102 HFE**)

En el gráfico 14 se observa una clara tendencia de disminución del contenido de humedad, producto de la adición de proporciones crecientes de estearato de magnesio y acetaminofén, lo que ocasiona que la cantidad de materiales que aportan el mayor porcentaje de humedad (**Avicel® PH 102 HFE** y **Avicel® PH 101**) disminuya, manteniéndose siempre menores los valores de **Avicel® PH 102 HFE** y sus respectivas mezclas en comparación a los valores obtenidos con **Avicel® PH 101** y sus respectivas mezclas. En general, las mezclas y los diluentes-aglutinantes presentaron un porcentaje de humedad adecuado.

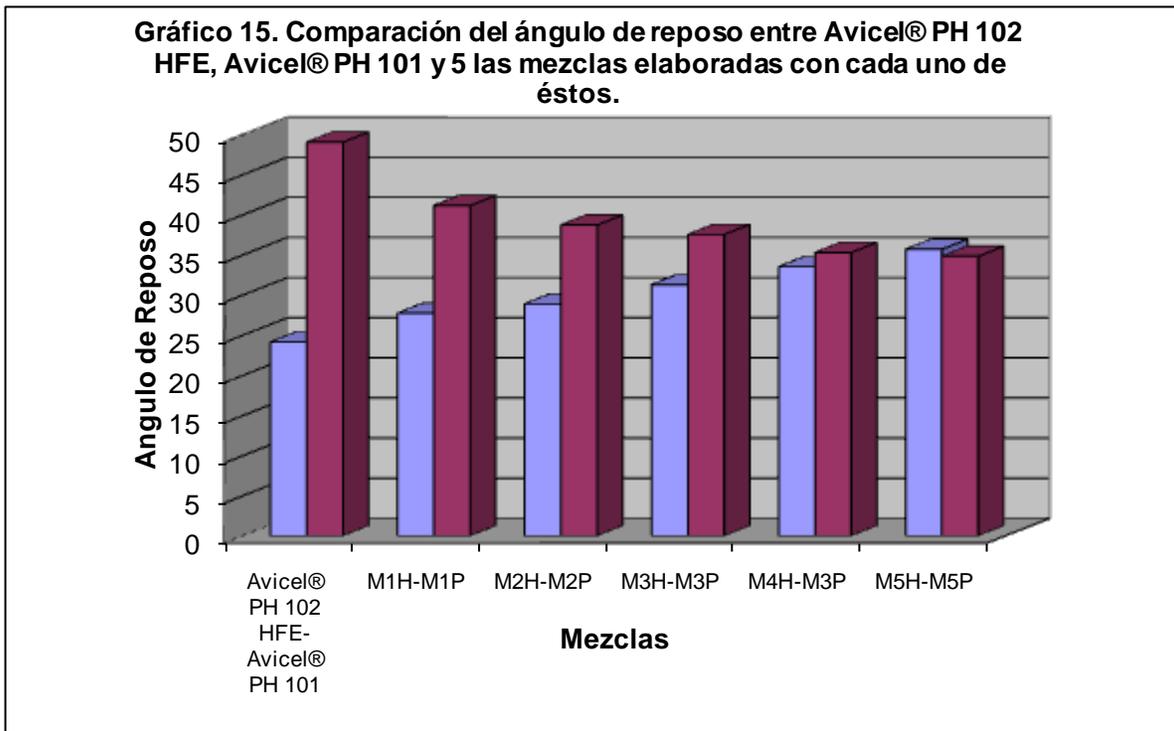


13.2 Ángulo de Reposo

El valor del ángulo de reposo determinado para **Avicel® PH 102 HFE** se considera de excelentes propiedades de flujo; mientras que el valor determinado para **Avicel® PH 101** se considera de pobres

propiedades de flujo. El criterio de interpretación para el ángulo de reposo se puede consultar en el apéndice A.

En cuanto a la evaluación realizada para todas las mezclas se encuentran dos tendencias interesantes. Por un lado, las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 102 HFE** muestran un claro incremento en el valor del ángulo de reposo y su consecuente disminución en las propiedades de flujo de los polvos debido a la adición de proporciones crecientes de materiales (lubricante y principio activo), los cuales, por presentar partículas finas impiden gradualmente el flujo libre propio de la celulosa microcristalina coprocesada con manitol y producto de sus características morfológicas (alto grado de esfericidad), el tamaño y la distribución del tamaño de sus partículas. Por otro lado, esta misma adición a las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 101** disminuye el valor de dicho ángulo favoreciendo así la fluidez de los polvos; la celulosa microcristalina por presentar una morfología y un tamaño de partícula diferentes a las del coprocesado (100 μ para Avicel® PH 102 HFE y 50 μ para Avicel® PH 101 ^[15,16]) tiene una mayor fricción interparticular manifestándose como un flujo pobre, la adición del estearato de magnesio reduce esta fricción mejorando gradualmente la fluidez.



Cabe mencionar que aunque es notoria la mejora en la fluidez de las mezclas que contienen **Avicel® PH 101**, los valores obtenidos solo llegan a considerarse de flujo regular, mientras que a pesar de la pérdida de ésta propiedad en las mezclas que contienen **Avicel® PH 102 HFE**, los valores obtenidos se consideran de buenas propiedades de flujo, no obstante esto no significó problema alguno para la compresión de las mezclas y la obtención de los comprimidos.

13.3 Índice de Carr e Índice de Hausner

Los valores de Índice de Hausner (I.H.) calificaron con flujo bueno a excelente a las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 102 HFE** y con flujo regular, bueno, muy bueno y excelente a las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 101**, mientras que los valores de Índice de Carr (I.C.) indican que la compresibilidad de las mezclas es excelente para la mayoría de ellas siendo buena y regular únicamente para la celulosa microcristalina y la primer mezcla elaborada con esta.

Al igual que para el ángulo de reposo, los criterios de interpretación para el Índice de Hausner y para el índice de Carr se pueden consultar en el apéndice A. La tabla 24 muestra la evaluación de los valores obtenidos para éstos dos índices.

Tabla 24. Evaluación de los valores de I.H. e I.C.

Mezcla	I.H.	I.C.	Mezcla	I.H.	I.C.
Avicel® PH 102 HFE	+++	++++++	Avicel® PH 101	++	++++
M_{1H}	+++++	++++++	M_{1P}	++	+++++
M_{2H}	+++++	++++++	M_{2P}	+++	++++++
M_{3H}	+++++	++++++	M_{3P}	++++	++++++
M_{4H}	+++++	++++++	M_{4P}	+++++	++++++
M_{5H}	+++++	++++++	M_{5P}	+++++	++++++

I.H.: Pobre: +; Regular: ++; Bueno: +++; Muy Bueno: ++++; Excelente: +++++

I.C.: Sumamente Pobre: +; Muy Pobre: ++; Pobre: +++; Regular: ++++; Bueno: +++++; Excelente: ++++++

El Índice de Hausner es un valor indicativo de la fricción interparticular, cuando los valores son cercanos a la unidad indican que el material presenta buena fluidez, y por el contrario, altos valores indican cohesión interparticular la cual reduce las propiedades de flujo; de acuerdo a este criterio, el **Avicel® PH 102 HFE** y las mezclas elaboradas con el mismo presentan una menor fricción entre sus partículas mostrando excelentes propiedades de flujo, mientras que el **Avicel® PH 101** presenta cierto grado de cohesión mostrando un flujo regular, el cual, se favorece con la adición de estearato de magnesio, que como se dijo anteriormente, es un material que reduce la fricción interparticular mediante un mecanismo de lubricación por estratificación de partículas en las mezclas que lo contienen.

Con el Índice de Carr se evalúa la tendencia del polvo a modificar su densidad y/o volumen bajo el efecto de asentamientos o una serie de éstos, es decir, la capacidad de una columna de polvo de reducir su volumen por acción de una fuerza; se puede decir entonces que todas las mezclas presentan una compresibilidad excelente y en el caso particular de los diluentes aglutinantes, la celulosa microcristalina posee propiedades de compresibilidad regulares.

13.4 Densidades y Cinética de Consolidación

Se puede observar en la tabla 7 que el **Avicel® PH 102 HFE** presenta valores mayores de densidad aparente y densidad consolidada en comparación a los valores obtenidos con **Avicel® PH 101**, estos valores de densidad son inherentes al material y se asocian directamente al tamaño de partícula, la morfología de las mismas y a la porosidad existente en cada diluyente-aglutinante.

En cuanto a las densidades (densidad aparente y densidad consolidada) determinadas a todas las mezclas, se observa también que las elaboradas con el coprocesado presentan siempre y en todos los casos, valores mayores en comparación a los valores obtenidos de las elaboradas con la celulosa microcristalina; de igual forma, esto se asocia directamente a la elaboración de las mezclas con cada uno de los diluentes-aglutinantes. Existe una clara tendencia de incremento en los valores de densidad aparente y densidad consolidada producto de la adición de proporciones crecientes de materiales (lubricante y principio activo) que densifican gradualmente las mezclas que los contienen.

Por otra parte, se puede entender la porosidad (ϵ) como la característica de un polvo o una mezcla de polvos, en donde, la conformación espacial de sus partículas forma pequeños espacios interparticulares o poros donde se aloja aire; materiales con cantidades mayores de aire interparticular se consideran poco densos y por lo tanto de elevada porosidad. Ante un incremento de materiales como el estearato de magnesio y el acetaminofén, los espacios entre las partículas se ocupan con partículas de dichos materiales desplazando aire, densificando las mezclas y por lo tanto reduciendo la porosidad.

La porosidad puede ser calculada de acuerdo a la ecuación 11.

$$\% \epsilon = \left[1 - \left(\frac{\rho_a}{\rho_c} \right) \right] \times 100 \dots\dots\dots (11)$$

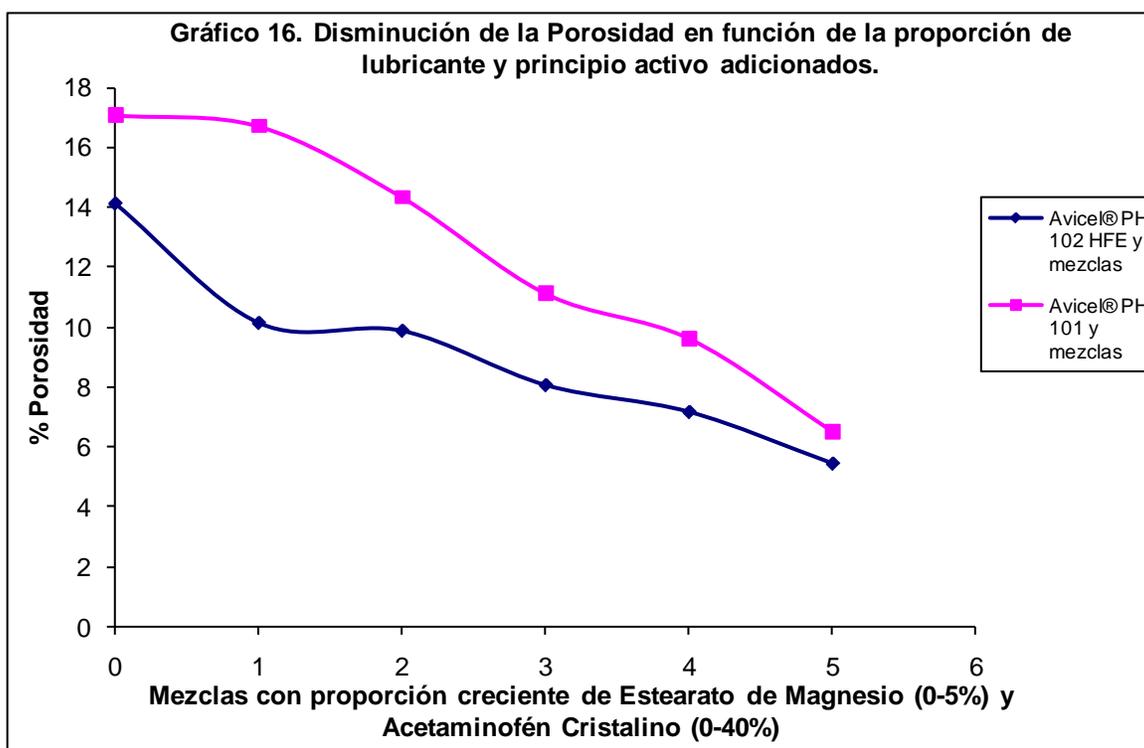
En donde ρ_a es la densidad aparente del material, ρ_c es la densidad consolidada y $\% \epsilon$ es el porcentaje de porosidad.

La tabla 25 muestra los valores promedio obtenidos de porosidad para los diluentes-aglutinantes puros y las mezclas elaboradas con cada uno de éstos, y el gráfico 16 muestra las tendencias de reducción de porosidad en función de la proporción adicionada de estearato de magnesio y acetaminofén cristalino a las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 102 HFE** y **Avicel® PH 101**. Los datos particulares para el cálculo de la porosidad y la para la construcción de dicho gráfico pueden consultarse en el apéndice A.

Tabla 25. Valores calculados de porosidad para Avicel® PH 102 HFE, Avicel® PH 101 y 5 las mezclas elaboradas con cada uno de éstos.

Mezcla	% Estearato de Magnesio	% Acetaminofén	% ε	Mezcla	% Estearato de Magnesio	% Acetaminofén	% ε
Avicel® PH 102 HFE	0	0	14.142	Avicel® PH 101	0	0	17.098
M _{1H}	1	20	10.148	M _{1P}	1	20	16.722
M _{2H}	2	25	9.886	M _{2P}	2	25	14.342
M _{3H}	3	30	8.065	M _{3P}	3	30	11.130
M _{4H}	4	35	7.167	M _{4P}	4	35	9.627
M _{5H}	5	40	5.439	M _{5P}	5	40	6.524

Es evidente que el **Avicel® PH 102 HFE** posee menor aire interparticular debido a las características morfológicas de sus partículas en comparación con el **Avicel® PH 101**, razón por la cual los valores de porosidad para las mezclas elaboradas con el coprocesado siempre se mantienen por debajo de los valores de porosidad determinados para las mezclas elaboradas con la celulosa microcristalina, siendo esta última la más influenciada por la adición de lubricante y principio activo en sus mezclas, encontrando una caída abrupta en la porosidad de las mismas.



En los gráficos de consolidación (gráficos 1, 2, 3 y 4) se observa la reducción de volumen y el aumento de la densidad de los diluentes-aglutinantes, y las mezclas elaboradas con cada uno de estos, de acuerdo al número de golpes o asentamientos; claramente se observa que el incremento de proporciones de estearato de magnesio y acetaminofén reduce dichas respuestas debido a que disminuye la cantidad de aire interparticular desplazado produciendo que el aumento en densidad y la reducción de volumen sea significativamente menor en las mezclas que poseen la carga máxima de

estos materiales, comparativamente con las mezclas que poseen la menor carga. En comparación al **Avicel® PH 101** y las cinco mezclas elaboradas con el mismo, se observa que el **Avicel® PH 102 HFE** y sus cinco respectivas mezclas presentan una menor reducción de volumen producto de las características morfológicas de las partículas de este diluyente-aglutinante, las cuales permiten un mejor reacomodo de las mismas para una posterior consolidación del material.

13.5. Variación de las evaluaciones realizadas a los comprimidos

Los gráficos mostrados en la siguiente sección fueron construidos con los datos encontrados en las tablas 9, 10, 11, 12, 13 y 14

13.5.1. Variación de Peso

La variación de peso se mantiene por debajo de los límites establecidos por la USP 31^a edición, para comprimidos compactados no recubiertos, la cual menciona que esta es aceptable a +/- 5% para comprimidos de 500 mg, aplicable cuando éstos contienen 50 mg o más del principio activo, o cuando éste constituye el 50% o más del peso de la forma farmacéutica. Reforzando esto, se encuentran desviaciones estándar y coeficientes de variación satisfactorios para esta evaluación, lo que confirma que no se tuvieron problemas con el flujo de los polvos para la alimentación de la cámara de compresión.

13.5.2. Espesor

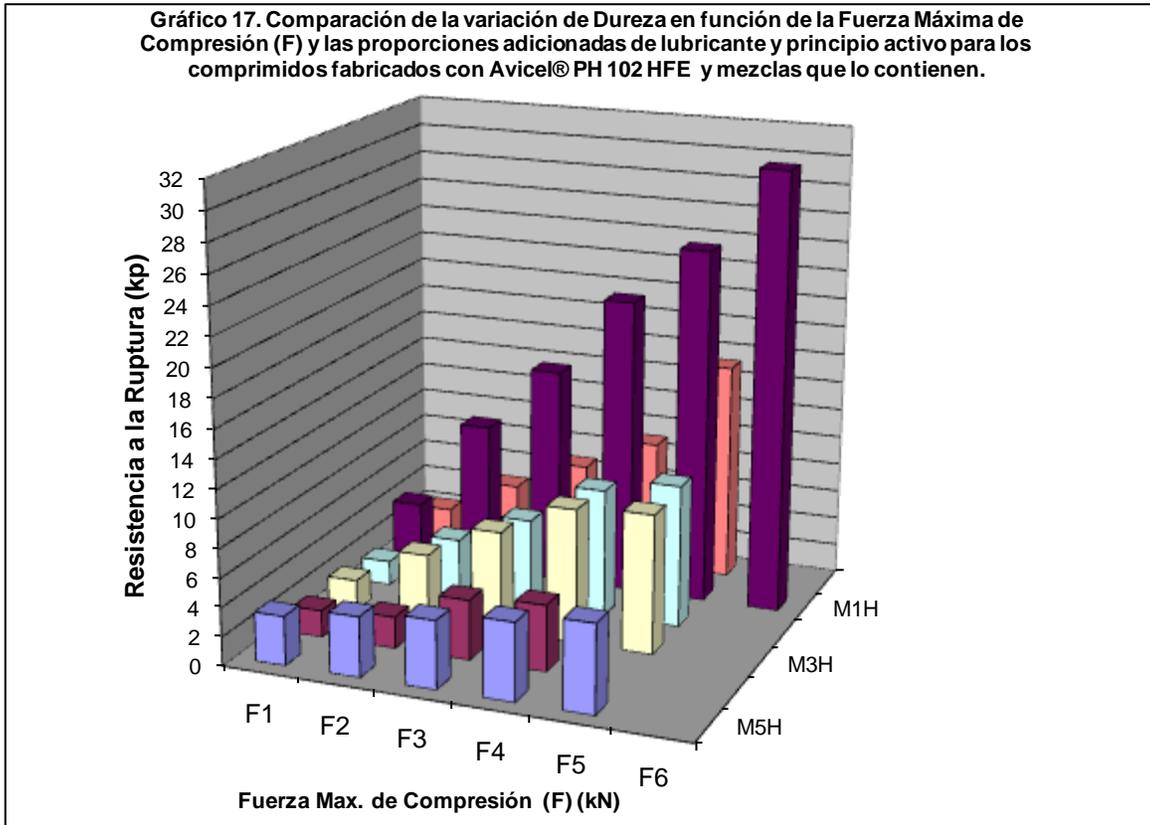
El espesor o altura de los comprimidos no muestra variaciones significativas lo que asegura la producción de comprimidos con características similares; se puede observar una disminución notoria del espesor en función del aumento de la fuerza de compresión en todos los casos, teniendo que los comprimidos fabricados con **Avicel® PH 102 HFE** y las cinco mezclas elaboradas con éste, presentan una mayor reducción de la altura total en comparación a los comprimidos fabricados con **Avicel® PH 101** debido a las buenas propiedades de compactabilidad del coprocesado.

13.5.3. Resistencia a la Ruptura

La resistencia a la ruptura (dureza) de los comprimidos mostró ciertas variaciones pudiéndose observar coeficientes de variación de aceptables a regulares (coeficiente de variación no mayor al 10%) a pesar de contar con desviaciones estándar satisfactorias. Se puede observar también (tablas 9, 10, 11, 12, 13 y 14) que conforme se incrementa la adición de materiales, la dureza promedio obtenida se aleja del valor ajustado y esperado, siendo mayor la fuerza máxima de compresión asociada para la obtención de comprimidos con características similares, todo esto producto de la

pérdida gradual de compactabilidad en los sistemas; sin embargo, dichas variaciones no afectaron el análisis de los datos y la construcción de los gráficos 5, 6, 17 y 18.

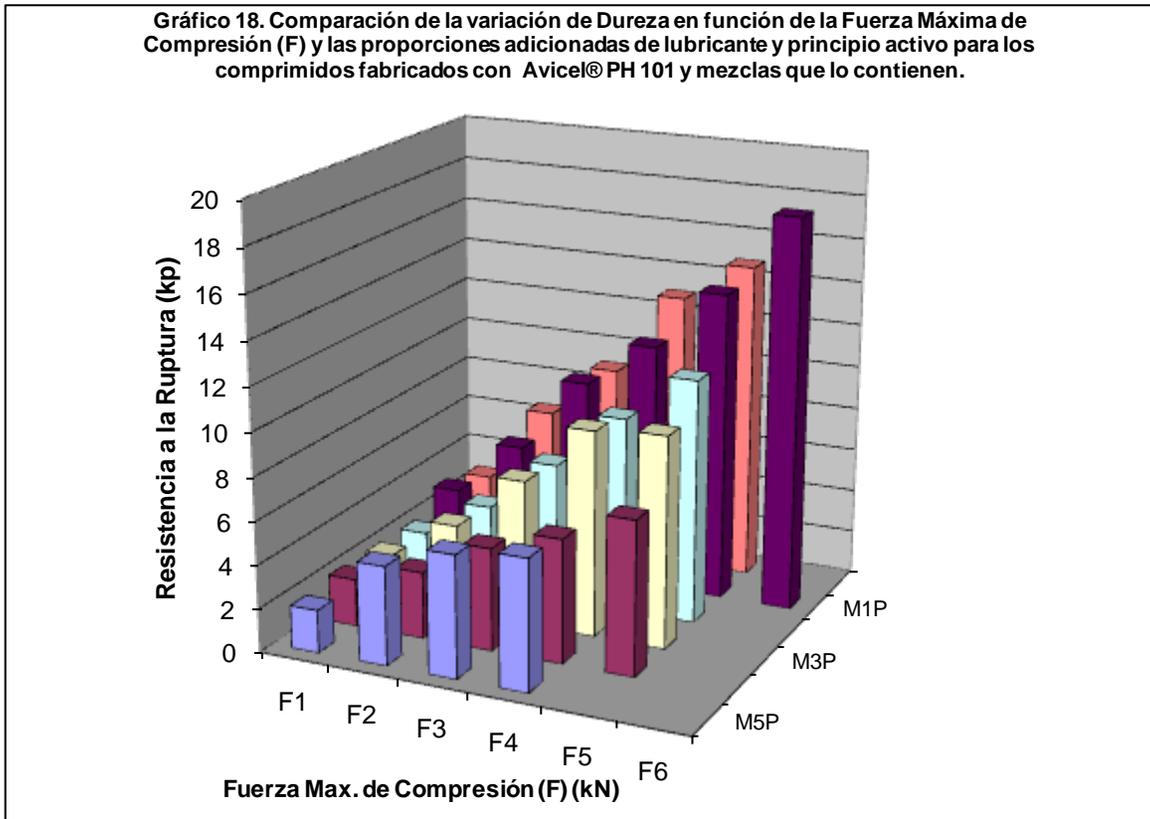
Se muestra comparativamente en los gráficos 17 y 18 la variación de la resistencia a la ruptura en función del incremento de la fuerza máxima de compresión y las proporciones crecientes de estearato de magnesio y acetaminofén para los comprimidos fabricados con **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y las cinco mezclas elaboradas con cada uno de éstos, siendo $F_{1...6}$ la fuerza máxima de compresión asociada a la obtención del compacto y $M_{H, P, 1...5}$ las mezclas que contienen proporciones crecientes adicionada de estos dos materiales.



Es apreciable que ante un aumento de la fuerza máxima de compresión “F”, la respuesta en resistencia a la ruptura (dureza) se ve incrementada para los comprimidos fabricados con los diluentes-aglutinantes y con las mezclas que poseen la menor carga de materiales (lubricante y principio activo), sin embargo, esta tendencia se ve desfavorecida en las mezclas que poseen la mayor carga de los mismos apreciándose solo un ligero incremento en la respuesta a elevadas fuerzas de compresión.

En el caso de M_{1H} se observa que la respuesta en dureza es muy superior a la obtenida con el **Avicel® PH 102 HFE**, lo que resulta anómalo debido a que la mezcla posee la mínima carga de

materiales (lubricante y principio activo) que tienden a reducir sus propiedades de compactabilidad en comparación a las mismas propiedades para este diluyente-aglutinante, no obstante, si se analizan las fuerzas máximas de compresión aplicadas (tablas 9 y 10) se encuentra que, debido a una probable variación en el ajuste con la máquina tableteadora instrumentada, éstas son significativamente mayores a las aplicadas para la obtención de comprimidos con celulosa microcristalina coprocesada con manitol, teniendo así, comprimidos de una dureza mayor obtenidos con M_{1H} .



Analizando los gráficos se encuentra que ante una misma fuerza máxima de compresión aplicada “F”, la respuesta en resistencia a la ruptura (dureza) tiende a disminuir significativamente por el incremento de estearato de magnesio y acetaminofén presente en cada una de las mezclas ($M_{H, P, 1...5}$), necesitando fuerzas de compresión mayores, sin embargo, dicho incremento en la fuerza aplicada no aumenta la respuesta en dureza tendiendo así una pérdida importante en la compactabilidad de las mezclas. Se observa también que la adición de éstos materiales (lubricante y principio activo) tiene un impacto ligeramente mayor sobre dicha respuesta para los comprimidos fabricados con las mezclas que contienen **Avicel® PH 102 HFE**, en comparación a los comprimidos fabricados las mezclas que contienen **Avicel® PH 101**.

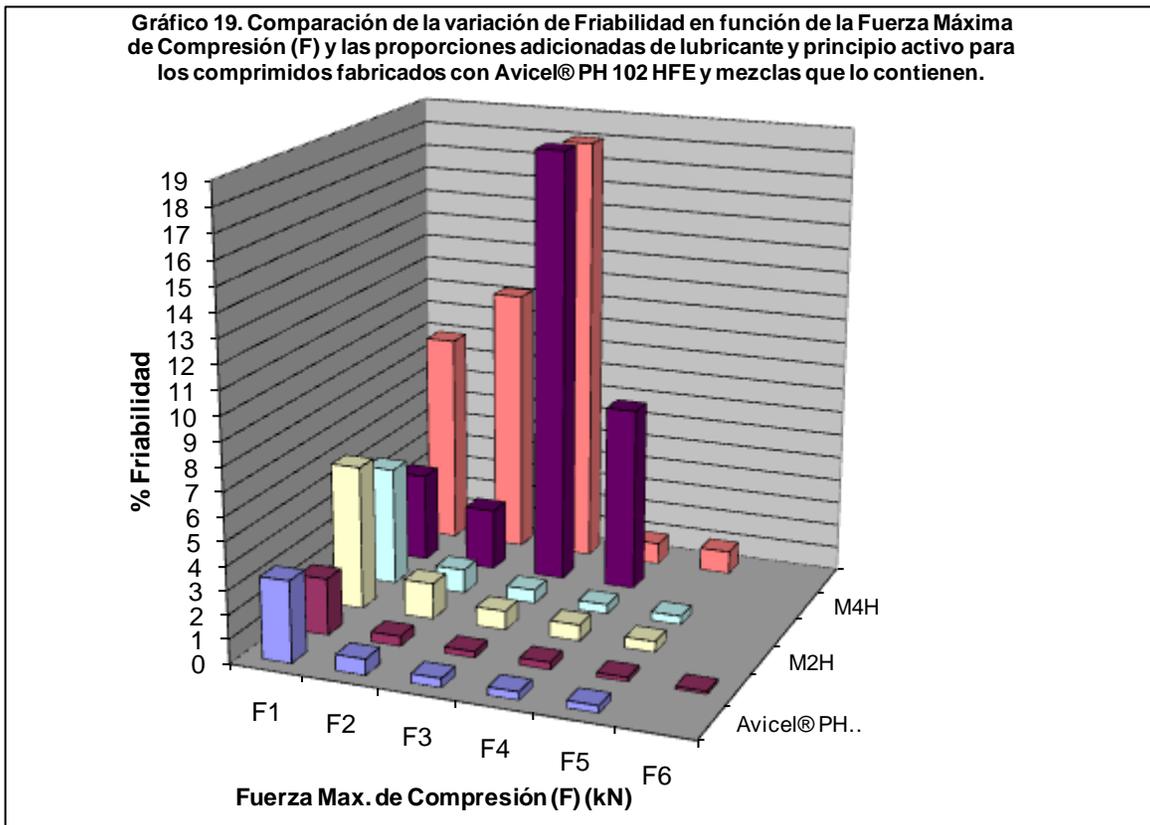
Aparentemente los comprimidos fabricados con **Avicel® PH 102 HFE** puro muestran una menor respuesta en la resistencia a la ruptura (dureza) en comparación a los comprimidos fabricados

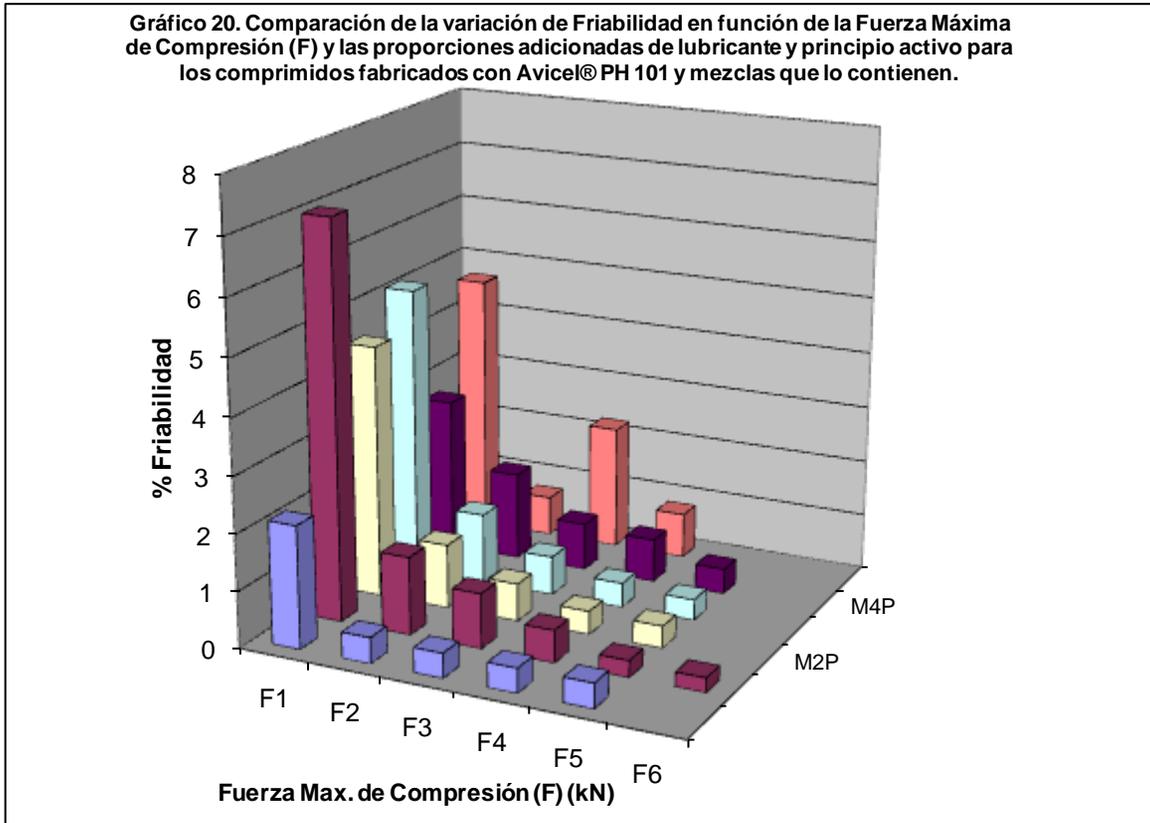
con **Avicel® PH 101** puro, sin embargo, las fuerzas máximas de compresión asociadas a la obtención de compactos utilizando el coprocesado son menores a las fuerzas requeridas para la obtención de los mismos y con características similares utilizando celulosa microcristalina, esto debido a las buenas propiedades de compactabilidad inherentes al **Avicel® PH 102 HFE**, mismas que se ven desfavorecidas con la adición de proporciones crecientes de materiales (lubricante y principio activo), encontrando particularmente que, el acetaminofén reduce el desempeño de ambos diluentes-aglutinantes siendo el coprocesado el excipiente mayormente afectado.

El **Avicel® PH 102 HFE** por ser un excipiente de alta eficiencia presenta características particulares que lo hacen ser un diluyente-aglutinante con un desempeño mayor a cualquier diluyente-aglutinante convencional, sin embargo, las condiciones que desfavorecen dicho desempeño se ven reflejadas con un énfasis mayor en la calidad de los comprimidos obtenidos con éste coprocesado.

13.5.4. Porcentaje de Friabilidad

Los gráficos 19 y 20 muestran las variación del porcentaje de friabilidad de los comprimidos fabricados con **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y las 5 mezclas elaboradas con cada uno de éstos ante el incremento de la fuerza máxima de compresión aplicada ($F_{1...6}$) y la adición de proporciones crecientes de lubricante y principio activo en cada una de las mezclas ($M_{H, P, 1...5}$).





La prueba de friabilidad evalúa la pérdida de peso de los comprimidos por acción de una fuerza mecánica o ante una serie de golpes que los desgastan (tendencia al desgaste), siendo que ésta se acepta con una disminución en peso no mayor al 1%. Se observa que los valores del porcentaje de friabilidad se encuentran por encima del máximo aceptado a la menor fuerza de compresión (F_1), indicativo de una pobre deformación plástica por parte de los diluentes-aglutinantes puros y las mezclas elaboradas con estos, y la cual se ve reflejada en la poca dureza obtenida por el compacto perdiendo porcentajes altos de masa por acción de fuerzas externas.

Se observa también que el porcentaje de friabilidad disminuye gradualmente ante el incremento de la fuerza máxima de compresión aplicada “F”, la cual hace que se produzca una deformación plástica eficiente formando compactos lo suficientemente resistentes. Los comprimidos fabricados con **Avicel® PH 102 HFE** y las mezclas elaboradas con éste presentan valores de friabilidad menores en comparación a los valores obtenidos con los comprimidos fabricados con **Avicel® PH 101** y las mezclas que lo contienen; esto alude nuevamente a las buenas propiedades de compactabilidad inherentes a la celulosa microcristalina coprocesada con manitol.

Se encuentra que la adición de proporciones crecientes de estearato de magnesio y acetaminofén en cada una de las mezclas ($M_H, P, 1...5$) incrementa, pero no de forma significativa (a

excepción de los compactos fabricados con M_{4H} , M_{5H} y M_{5P}), el porcentaje de friabilidad para la mayoría de los comprimidos fabricados después de la primer fuerza máxima de compresión, teniendo que todos estos cumplen con la especificación dada para la prueba.

En el caso particular de los comprimidos obtenidos con M_{4H} , M_{5H} y M_{5P} , se presentan los fenómenos de laminación a determinadas fuerzas de compresión, mostrando valores de porcentajes de friabilidad del 8 al 11% para las mezclas elaboradas con el coprocesado y un valor del 2% para la mezcla elaborada con la celulosa microcristalina. Dichos valores obviamente no cumplen con el valor máximo aceptable para la prueba, sin embargo, se agregan al análisis con fines comparativos y de investigación.

Las mezclas anteriormente mencionadas presentan la carga máxima de lubricante y principio activo, teniendo a su vez pobres propiedades de compactabilidad, requiriendo así, de fuerzas de compresión elevadas para la generación de compactos; la presencia de partículas finas provenientes de los materiales adicionados (lubricante y principio activo) dificulta la formación de enlaces producto del acercamiento mecánico entre las partículas de los diluentes-aglutinantes, por lo que ante fuerzas de unión débiles y la recuperación física del material por la deformación plástica a una elevada fuerza aplicada se produce que la parte superior del comprimido se desprenda. El desempeño del **Avicel® PH 102 HFE** se ve más afectado en comparación al desempeño del **Avicel® PH 101**.

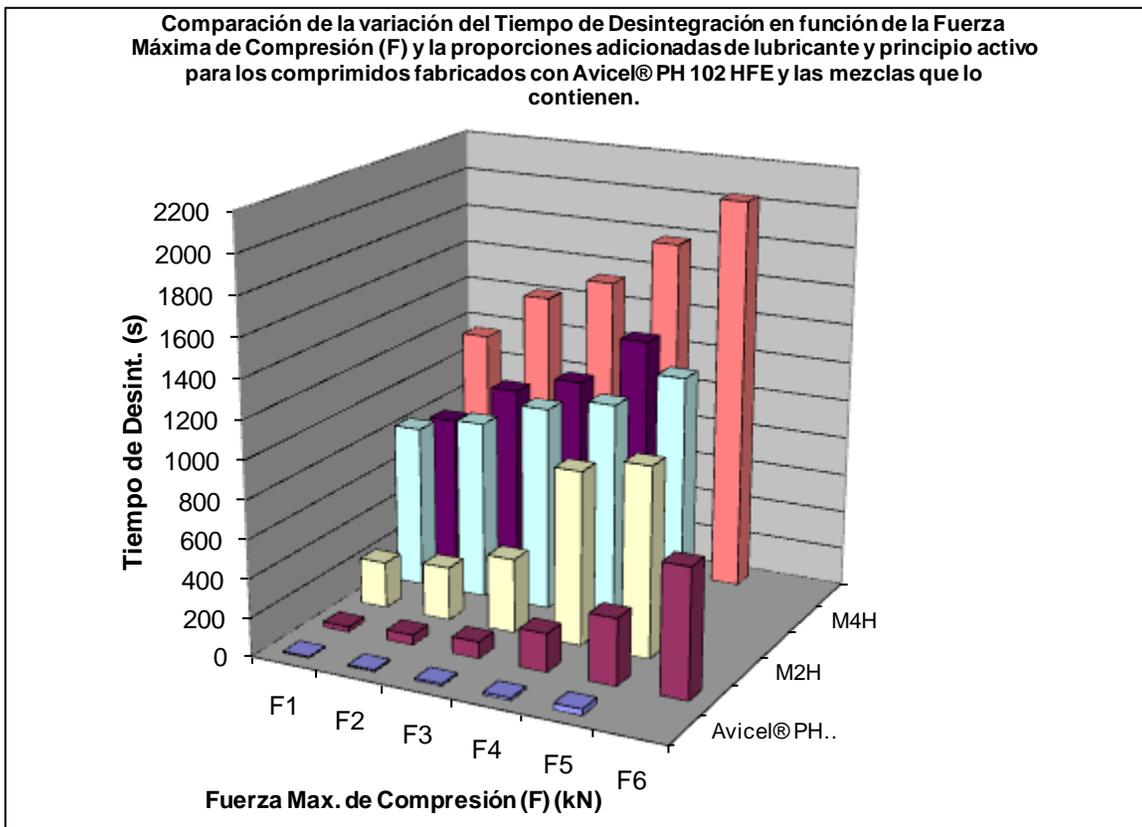
13.5.5. Tiempo de Desintegración

Los gráficos 21 y 22 muestran las variación del tiempo de desintegración de los comprimidos fabricados con **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y las 5 mezclas elaboradas con cada uno de éstos ante el incremento de la fuerza máxima de compresión aplicada ($F_{1...6}$) y la adición de proporciones crecientes de lubricante y principio activo en cada una de las mezclas ($M_{H, P, 1...5}$).

La prueba de desintegración evalúa el tiempo necesario para que un compacto disgregue en gránulos o partículas de polvo favoreciendo así la liberación del principio activo, sin que esto implique la disolución, teniendo que el rango máximo aceptable para las tabletas de liberación inmediata no recubiertas es de 30 minutos. Se observa en los gráficos 21 y 22 que el tiempo de desintegración aumenta en todos los casos debido, por una parte, al incremento de la fuerza máxima de compresión aplicada " F ", la cual, favorece la generación de enlaces producto del acercamiento mecánico y las fuerzas de atracción entre las partículas del diluyente-aglutinante produciendo compactos de una dureza mayor, además, ante fuerzas aplicadas mayores los poros presentes en los comprimidos se ven reducidos en magnitud y cantidad, dificultando así, la penetración del medio acuoso; una vez hidratados los materiales que componen al comprimido, el tiempo requerido para poder romper los enlaces formados dependerá de la fortaleza de los mismos, teniendo entonces que a bajas fuerzas de

compresión los tiempos de desintegración son menores en comparación a los tiempos obtenidos a fuerzas de compresión elevadas.

Gráfico 21.



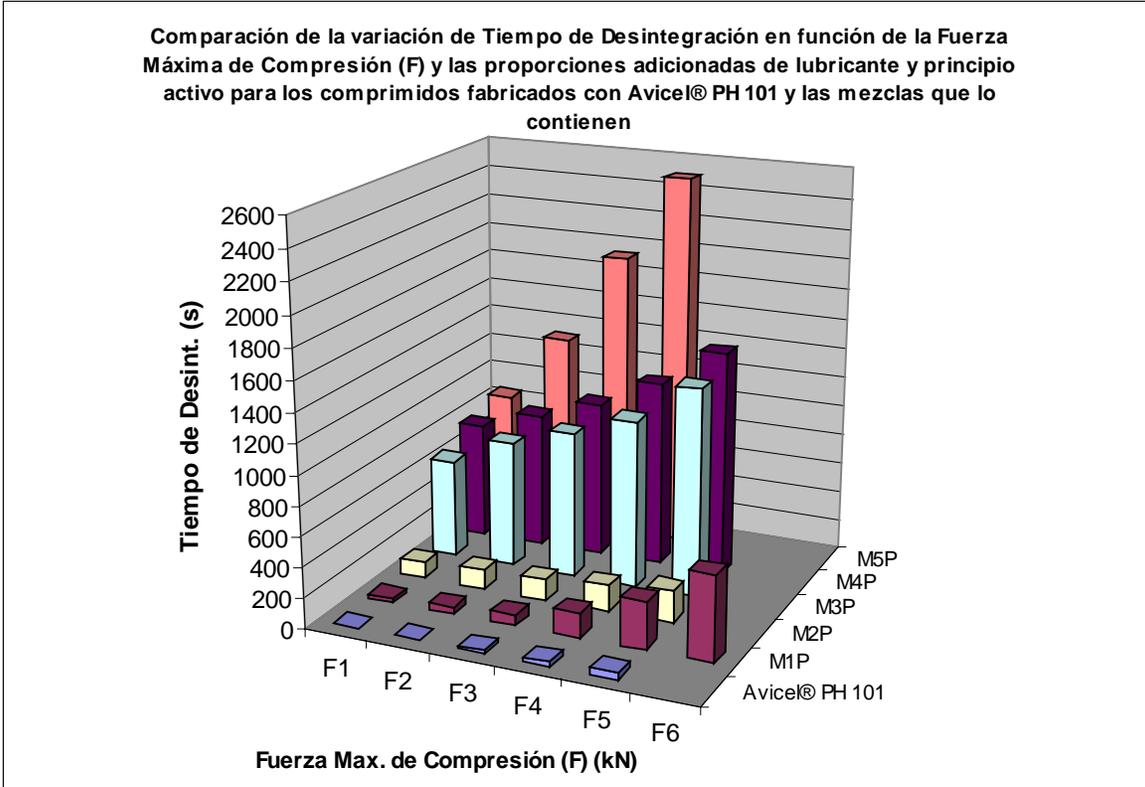
Por otra parte, se observa un incremento significativo de los tiempos de desintegración a todas las fuerzas máximas de compresión aplicadas “F” debido al incremento de las proporciones adicionales de estearato de magnesio y acetaminofén cristalino en cada una de las mezclas ($M_{H, P, 1...5}$); el estearato de magnesio es un material de naturaleza hidrofóbica, el cual, envuelve la superficie de las partículas presentes en una mezcla de polvos como parte de su mecanismo de lubricación, dificultando así, la hidratación de los materiales que hacen posible la desintegración, en este caso, los diluentes- aglutinantes.

Las mezclas no poseen en su formulación la integración de un desintegrante, por lo que esta función está dada meramente por el **Avicel® PH 102 HFE** y el **Avicel® PH 101**, los cuales, reducen su proporción en cada una de las mezclas elaboradas conforme se incrementa la adición de acetaminofén, lo que produce un aumento significativo en los tiempos para desintegrar los compactos.

Los comprimidos fabricados con ambos diluentes-aglutinantes presentan un tiempo de desintegración menor a los 60 segundos a todas las fuerzas máximas de compresión “F”, teniendo que los comprimidos obtenidos con el **Avicel® PH 102 HFE** desintegran en un menor tiempo que los

comprimidos obtenidos con el **Avicel® PH 101**, cabe mencionar que para ambos casos se fabricaron compactos con estos dos excipientes puros y sin la adición de algún otro material (lubricante, deslizando y principio activo).

Gráfico 22.



La rapidez en la desintegración de los compactos fabricados con el coprocesado se asocia a un mecanismo compuesto por la solubilidad en medio acuoso del manitol presente en la composición de este diluyente-aglutinante y las buenas propiedades desintegrantes de la celulosa microcristalina, la cual, al absorber agua por capilaridad en sus regiones polares, hincha, deforma y permite la rápida disgregación de los comprimidos hacia gránulos pequeños, lo que permite tener tiempos menores de desintegración en comparación a los comprimidos fabricados con celulosa microcristalina convencional; cabe mencionar también que el manitol es soluble en medio acuoso pero forma compactos no desintegrantes, mientras que la celulosa microcristalina forma compactos desintegrantes pero no es soluble en agua.

Se observa que el incremento en los tiempos de desintegración para los comprimidos fabricados con las mezclas que contienen al **Avicel® PH 102 HFE** se muestran ligeramente mayores a los valores obtenidos para los comprimidos fabricados con las mezclas que contienen al **Avicel® PH 101**, sin embargo, esta variación no se considera significativa hasta las mezclas donde se encuentra

la carga máxima de lubricante y principio activo, en donde, el **Avicel® PH 101** muestra un incremento que sobrepasa por mucho el tiempo límite dado para la prueba.

Analizando los gráficos 21 y 22, se observa que el **Avicel® PH 102 HFE** muestra un desempeño similar, y a veces ligeramente menor, al **Avicel® PH 101** en cuestión a la desintegración de los comprimidos fabricados con cargas moderadas de lubricante y principio activo, sin embargo, ante cargas excesivas de estos dos materiales, el **Avicel® PH 102 HFE** muestra mejoras siendo menos sensible al lubricante.

13.6. Variación de la Resistencia a la Ruptura

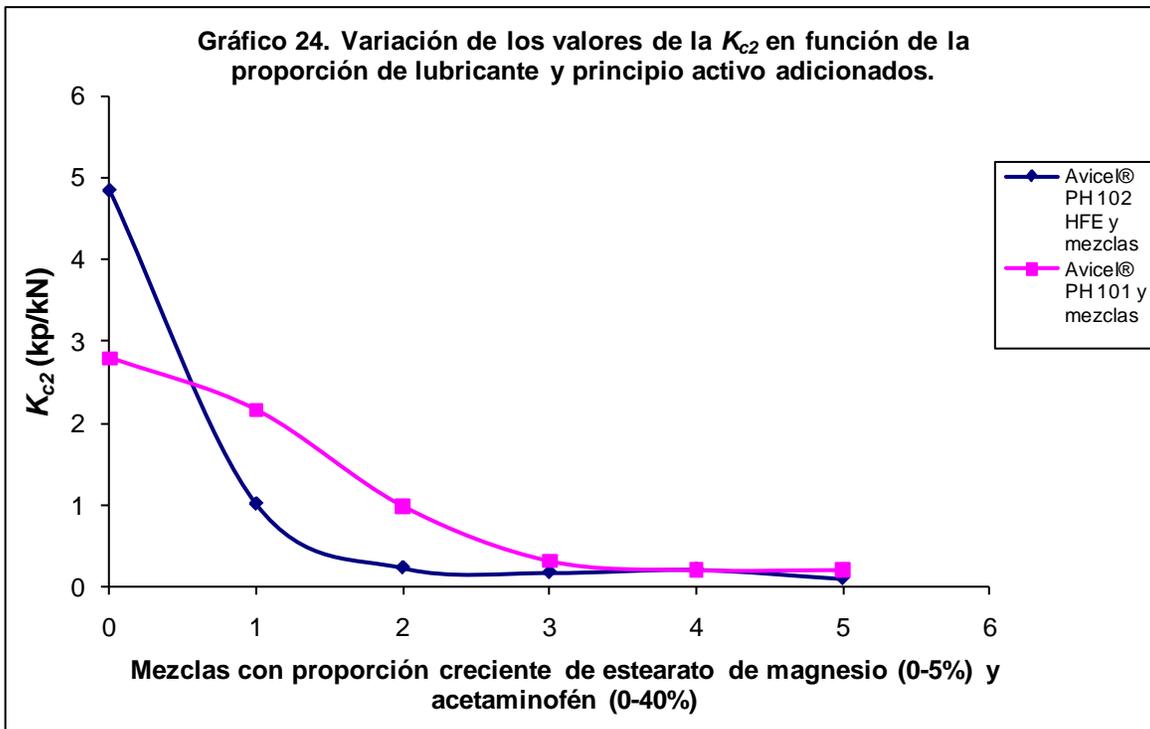
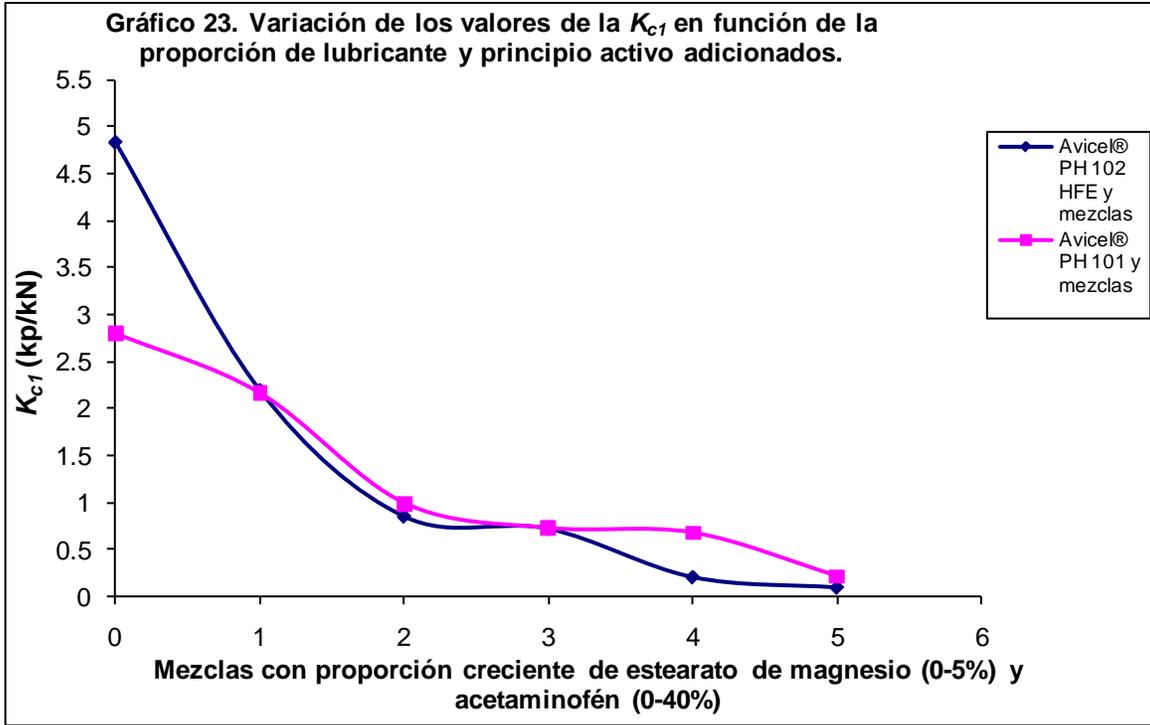
En cuanto a la variación de la resistencia a la ruptura por efecto de la adición de materiales (lubricante y principio activo), se decidió construir dos gráficos (23 y 24) para tener una mejor apreciación del cambio de esta respuesta entre **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y las cinco las mezclas elaboradas con cada uno de éstos; utilizando los diferentes valores de las pendientes determinadas para ambas regiones lineales en los gráficos, en función de las proporciones adicionadas de estearato de magnesio y acetaminofén en cada una de las mezclas.

Los gráficos 5, 6, 23 y 23 son perfiles de compactabilidad, definiendo ésta como la capacidad de un material para formar un compacto, lo que implica que entre menos energía requiera este mismo material para dicha formación, tendrá mejores propiedades de compactabilidad. La pendiente como es bien sabido es constante para una función dada; en este caso las pendientes de las regiones lineales de los gráficos 5 y 6 pueden ser consideradas como dos diferentes constantes de compactabilidad para cada mezcla, teniendo entonces una K_{c1} y una K_{c2} .

La K_{c1} está asociada a la compactabilidad de los sistemas con una proporción creciente de lubricante y principio activo a fuerzas menores de compresión (primera región lineal), mientras que la K_{c2} se asocia a la caída del modelo a fuerzas mayores de compresión (segunda región lineal) debido a la adición de dicha proporción, lo que debilita la unión entre partículas del diluyente-aglutinante y por lo tanto reduce las propiedades de compactabilidad necesitando mayor energía para la obtención de comprimidos de buenas características.

Es evidente que tanto el valor de K_{c1} como el valor de K_{c2} para **Avicel® PH 102 HFE** al 0% adicionado de estearato de magnesio y acetaminofén, son significativamente mayores a los valores obtenidos con **Avicel® PH 101** al 0% adicionado de estos mismos materiales; esto es indicativo de que la celulosa microcristalina coprocesada con manitol posee propiedades de compactabilidad muy superiores a las de la celulosa microcristalina, sin embargo, es evidente el impacto de la adición de éstos dos materiales (lubricante y principio activo) en la compactabilidad de las mezclas elaboradas

con el coprocesado, mostrando una caída abrupta del modelo hacia valores menores y similares a los obtenidos con las mezclas elaboradas con el **Avicel® PH 101**, el cual, muestra también pérdida de la compactabilidad en sus mezclas evidenciándose gráficamente con la caída de su modelo.

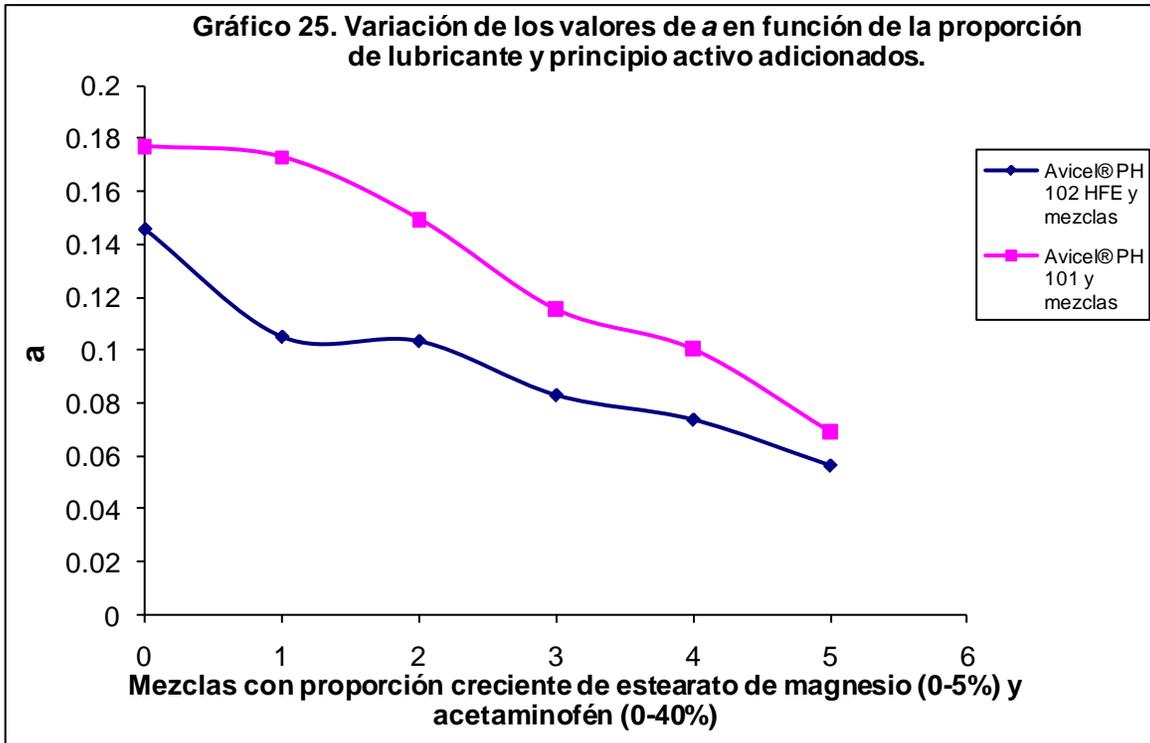


No se observa comportamiento lineal en la disminución de los valores de ambas constantes en el gráfico, traduciéndose esto como la pérdida exponencial de compactabilidad en las mezclas producto de la adición de una proporción creciente de materiales con nulas o muy pobres propiedades de compactabilidad (lubricante y principio activo), evidenciando así el nivel de complejidad que muestra el sistema. Cabe mencionar que ambas constantes (K_{c1} y K_{c2}) se ven influenciadas por la presencia de la proporción creciente de estos materiales manifestándose siempre como una disminución en los valores de las mismas, no obstante, se puede observar que K_{c1} en el gráfico 23 muestra pérdidas importantes en la compactabilidad de las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 102 HFE** y **Avicel® PH 101**, mientras que K_{c2} en el gráfico 24 muestra una ligera disminución de dicha propiedad para las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 101** y una fuerte disminución para las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 102 HFE** llegando a un valor mínimo, a partir del cual, el modelo permanece constante.

La pérdida de compactabilidad se puede explicar, como se señaló anteriormente, por la adición de materiales que cubren gradualmente los sitios en las partículas de diluyente-aglutinante para la formación de enlaces, dificultando así, la generación de este fenómeno al no tener nuevas áreas efectivas de contacto ante un incremento en la fuerza de compresión; ésto se refleja en una pérdida de la respuesta en dureza de los comprimidos. Pero también puede explicarse recordando las características de deformación de los materiales empleados, por un lado el **Avicel® PH 101** al ser celulosa microcristalina presenta un mecanismo de deformación plástica, por otro lado el **Avicel® PH 102 HFE** al ser celulosa microcristalina coprocesada con manitol presenta un mecanismo de deformación plástica asociado sinérgicamente al mecanismo de fragmentación del manitol lo que le confiere sus buenas propiedades de compactabilidad; cuando los materiales tienden a fragmentar, tienen como una de sus características el requerir fuerzas de compresión mayores que los materiales que deforman por mecanismo plástico, esta fuerza excedente es utilizada en gran parte para fracturar las estructuras cristalinas en el mismo diluyente-aglutinante y las provenientes del principio activo para formar un compacto; el aumentar la proporción de acetaminofén en las formulaciones tiene como consecuencia incrementar la fuerza de compresión para formar compactos de características deseadas.

13.7. Variación de los Parámetros de Kawakita

De igual forma que para las constantes de compactabilidad, se construyeron gráficos de las constantes **a** y **b** (gráficos 25 y 26) de Kawakita para tener una mejor apreciación del cambio de estas respuestas entre el **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y las cinco mezclas elaboradas con cada uno de éstos; utilizando los diferentes valores determinados de dichas constantes, en función de las proporciones adicionadas de estearato de magnesio y acetaminofén en cada una de las mezclas elaboradas.



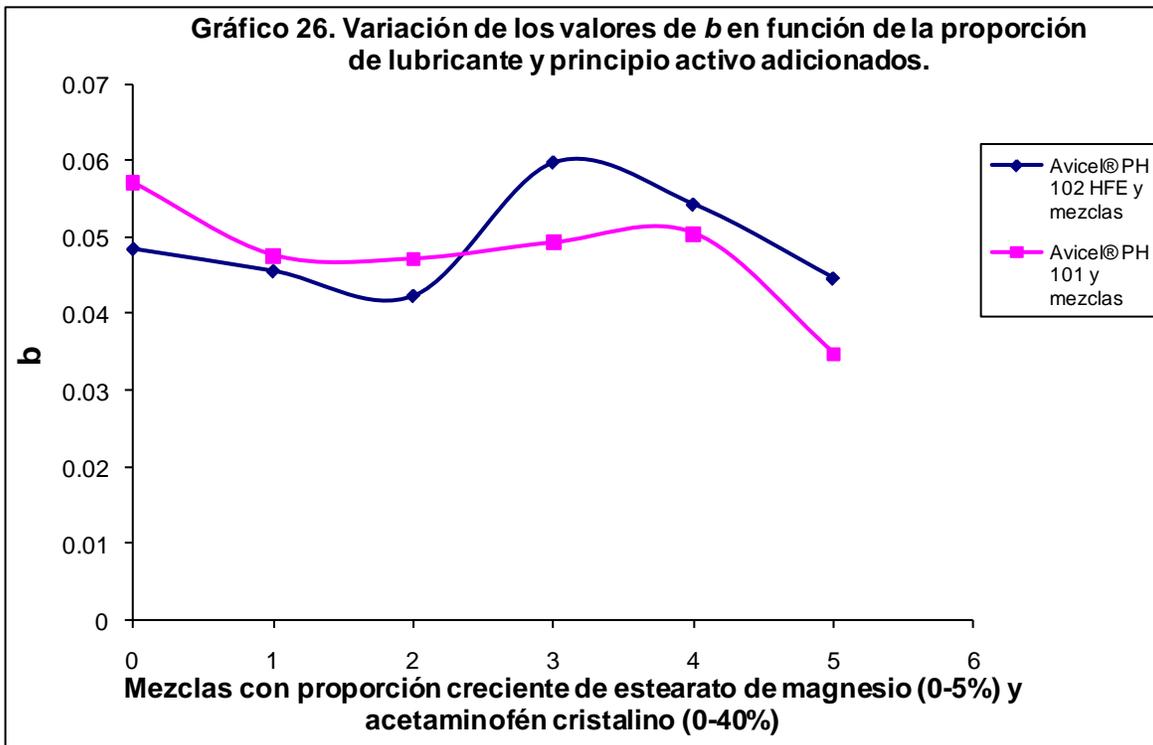
La constante a es indicativa del volumen máximo de reducción en una columna de polvo por efecto de una serie de golpes o asentamientos que lo consolidan, también se le puede interpretar como un índice de compresibilidad del material teniendo que valores altos para esta constante indican buenas propiedades de compresibilidad.

Comparando los gráficos 15 y 25, se encuentra que existe similitud en los modelos obtenidos, por lo que a la constante a se le puede considerar también como la porosidad del material; se observa que el valor determinado de la constante a para **Avicel® PH 101** resulta ser mayor en comparación al valor determinado de esta misma constante para **Avicel® PH 102 HFE**, aunque esta diferencia no se considera significativa.

En base a lo anteriormente dicho, la celulosa microcristalina es un material que presenta una porosidad mayor, es decir, presenta una mayor cantidad de aire interparticular en comparación a la celulosa microcristalina coprocesada con manitol. Ante una serie de golpes que consolidan al material, las partículas del mismo van ocupando el volumen que antes ocupada dicho aire, reduciendo así, el volumen total presente en la columna de polvo; dicho de otra forma para este caso, el **Avicel® PH 101** por presentar un mayor porcentaje de porosidad tiende a reducir un volumen mayor en comparación al **Avicel® PH 102 HFE**, lo que teóricamente le confiere mejores propiedades de compresibilidad, no obstante, esta característica depende también de ciertos factores como son la densidad del material,

el tamaño y la morfología de sus partículas, los cuales, condicionan el reordenamiento particular, la reducción del volumen y la posterior consolidación.

Se observa en el gráfico 25 que el valor de la constante a disminuye gradualmente ante la adición de proporciones crecientes de estearato de magnesio y acetaminofén, materiales que densifican las mezclas que los contienen y que tienden a disminuir el porcentaje de porosidad, lo que se traduce en una menor reducción de volumen y la pérdida de las propiedades de compresibilidad en los sistemas; se encuentran tendencias similares en la caída de los modelos mostrados en el gráfico, en donde se aprecia que el caso mas afectado es el del **Avicel® PH 101** y las mezclas que lo contienen.



La constante b es indicativa del mecanismo de consolidación del material y este se asocia al tamaño y la morfología de las partículas del mismo, sin embargo, esta constante también está relacionada con la plasticidad del material e indica su límite elástico, teniendo que valores elevados de esta constante indican que dicho límite es bajo y que al disminuir dichos valores la elasticidad aumenta. La elasticidad se entiende como aquella deformación reversible a la que es sometido un material por efecto de alguna fuerza mecánica y precede a una deformación plástica definitiva y no reversible; un material que tenga un límite de elasticidad elevado necesitará mayor fuerza o energía para abatirlo y poder llegar a deformar plásticamente, mientras que un material con un límite de elasticidad bajo necesitará de una menor energía y fuerza aplicadas para poder llegar a una deformación plástica.

Se observa en el gráfico 26 que el valor de la constante **b** es ligeramente mayor para el **Avicel® PH 101** en comparación al valor obtenido de esta misma constante para el **Avicel® PH 102 HFE**, lo que refiere a una menor elasticidad por parte de la celulosa microcristalina, sin embargo, la adición de proporciones crecientes de materiales en las mezclas elaboradas con esta (lubricante y principio activo) disminuyen el valor de la constante aumentando dicha característica hasta un punto donde aparentemente permanece constante, mostrando el máximo valor de la constante **b** con la carga máxima de estearato de magnesio y acetaminofén necesitando así de fuerzas de compresión elevadas para la obtención de los compactos.

El **Avicel® PH 102 HFE** muestra una tendencia de disminución en los valores de la constante **b** por efecto de la adición de proporciones crecientes de materiales (lubricante y principio activo) en las mezclas elaboradas con el mismo, llegando a un punto donde el valor de dicha constante aumenta aún por encima del valor obtenido para este diluyente-aglutinante; posteriormente se vuelve a observar una disminución en los valores. Esta variación sugiere que el coprocesado posee un límite de elasticidad superior al presentar un mecanismo combinado de deformación debido a las características de la celulosa microcristalina y del manitol, sin embargo, se ha reportado que el valor de **b** no tiene siempre una buena correlación con las propiedades de compactabilidad y se debe manejar con reserva^[32].

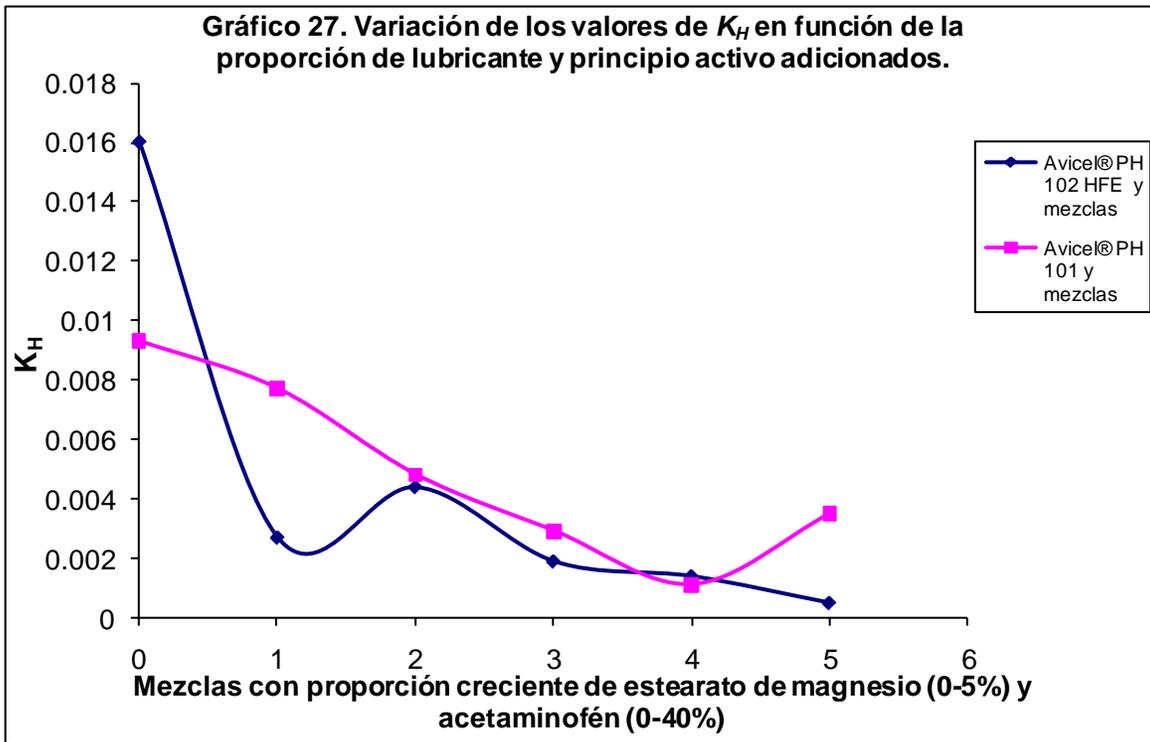
13.8. Variación de los Parámetros de Heckel

De la misma forma que para los demás parámetros analizados en las secciones anteriores, se construyeron gráficos de las constantes K_H , P_y y **A** (gráficos 27, 28 y 29) de Heckel para tener una mejor apreciación del cambio de estas respuestas entre el **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y las cinco las mezclas elaboradas con cada uno de éstos; utilizando los diferentes valores determinados de dichas constantes, en función de las proporciones adicionadas de estearato de magnesio y acetaminofén cristalino en cada una de las mezclas elaboradas.

La K_H es considerada como el índice de plasticidad del material sometido a una fuerza de compactación, y su recíproco P_y , es considerado como la tensión del rendimiento o presión del rendimiento, definiendo esto como la tensión a la cual se inicia la deformación plástica de las partículas. No existen valores estándar para evaluar las constantes K_H y P_y , sin embargo, existió un criterio de interpretación en donde se indica que los valores bajos asociados a la K_H y valores altos de P_y indican un mecanismo de deformación plástica, mientras que valores altos para K_H junto con valores bajos para P_y indican prevalencia del mecanismo de fragmentación, no obstante, dicha interpretación se aplica de acuerdo al mecanismo de deformación inherente para cada material.

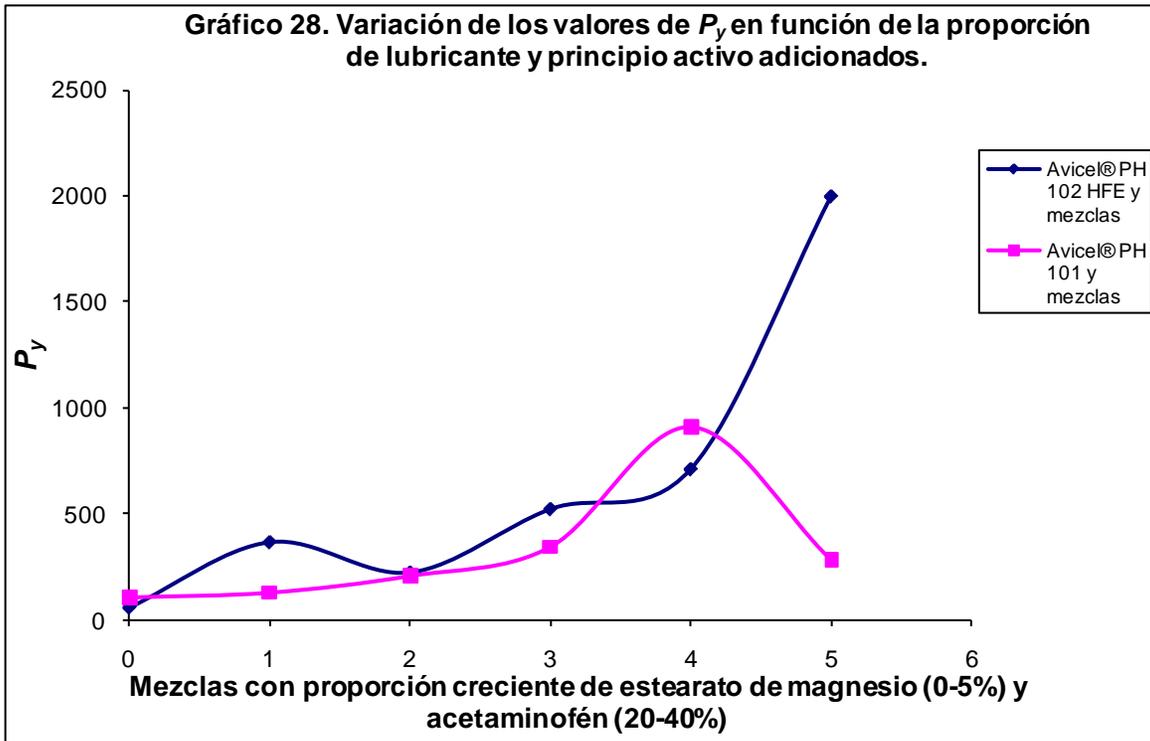
Se observa en el gráfico 27 que el valor determinado de K_H para **Avicel® PH 102 HFE** es significativamente mayor al valor determinado de esta misma constante para **Avicel® PH 101**, lo que manifiesta mayormente un mecanismo de fragmentación del manitol asociado sinérgicamente a la deformación plástica de la celulosa microcristalina; dichos mecanismo de deformación le confieren al **Avicel® PH 102 HFE** sus excelentes propiedades de compactabilidad. La celulosa microcristalina pura manifiesta un mecanismo de deformación plástica de acuerdo al valor arrojado por su constante.

Tras la determinación de los parámetros asociados a la ecuación de Heckel, se observa en el gráfico 27 que los sistemas elaborados con **Avicel® PH 101** perdieron sus propiedades de plasticidad gradualmente debido al incremento en las proporciones de estearato de magnesio y acetaminofén, mientras que el **Avicel® PH 102 HFE** muestra una pérdida exponencial de la plasticidad debido al mismo incremento de materiales (lubricante y principio activo) en los sistemas elaborados con este coprocesado observándose una caída abrupta en los valores de K_H ; esto es indicativo de una transición en el mecanismo de deformación hacia la fractura del material debido a la pérdida significativa en la compactabilidad de las mezclas producto de la adición de un principio activo de características cristalinas, requiriendo así, de una mayor cantidad de energía para que los materiales deformen y se obtengan los compactos.



En el gráfico 28 se observa que la cantidad de estrés necesario (P_y) para deformar plásticamente al **Avicel® PH 101** es ligeramente mayor en comparación al requerido por el mecanismo de deformación del **Avicel® PH 102 HFE**, sin embargo, es evidente que la adición de

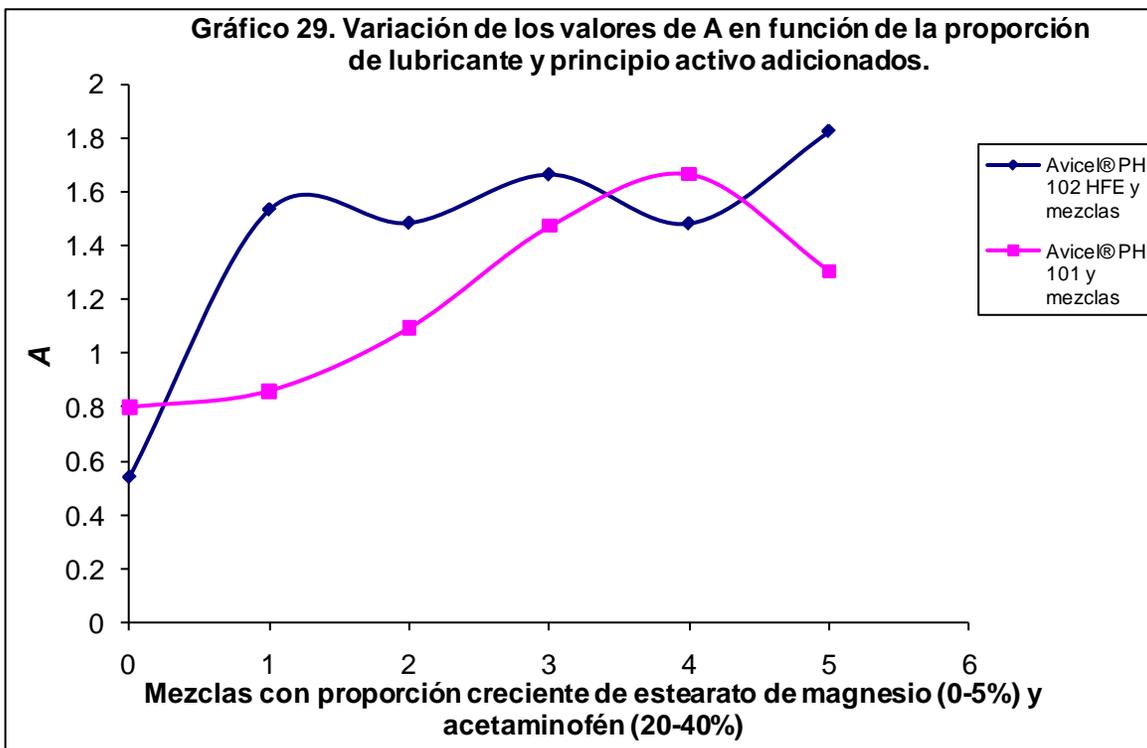
proporciones crecientes de estearato de magnesio y acetaminofén incrementan la magnitud de P_y en las mezclas, teniendo que las elaboradas con celulosa microcristalina coprocesada con manitol muestran un incremento significativo en los valores de esta constante, mostrando así, una mayor tensión para lograr la deformación plástica del material. Debido a que el umbral de estrés para generar dicha deformación requiere de mucha energía y que la energía necesaria para que un material con un elevado valor de P_y sea deformado plásticamente es alta, el sistema utiliza este excedente energético para fracturar, manifestando una deformación por fragmentación. El **Avicel® PH 101** solo muestra una ligera tendencia de incremento en el estrés manifestando siempre un mecanismo de deformación plástica.



La constante **A** se asocia a la densidad del polvo en el llenado de la cámara de compresión durante las etapas iniciales de la compactación. De acuerdo con lo mostrado en el gráfico 29 se observa que el valor de esta constante es mayor para el **Avicel® PH 101** en comparación al valor obtenido con el **Avicel® PH 102 HFE**, lo que sugiere que la celulosa microcristalina pura presenta una densidad elevada al momento de llenar la matriz en la máquina tableteadora instrumentada y ante el arranque del ciclo de compresión.

Se observa también que la adición de proporciones crecientes de materiales (lubricante y principio activo) incrementa los valores de **A** tendiendo una tendencia de aumento en el gráfico 29, siendo que los sistemas elaborados con **Avicel® PH 102 HFE** muestran valores elevados de esta constante en comparación a los sistemas elaborados con **Avicel® PH 101**, lo que sugiere densidades

mayores por parte de las mezclas que contienen al coprocesado; las mezclas que contienen celulosa microcristalina muestran un aumento exponencial en los valores de la constante **A**, mientras que las mezclas que contienen celulosa microcristalina coprocesada con manitol muestran un incremento a un valor máximo y de donde los valores consecutivos presentan ciertas variaciones dentro de un mismo rango, indicativo del poco aumento y variación de la densidad en la cámara de compresión por parte de las mezclas que contienen a este diluyente-aglutinante.

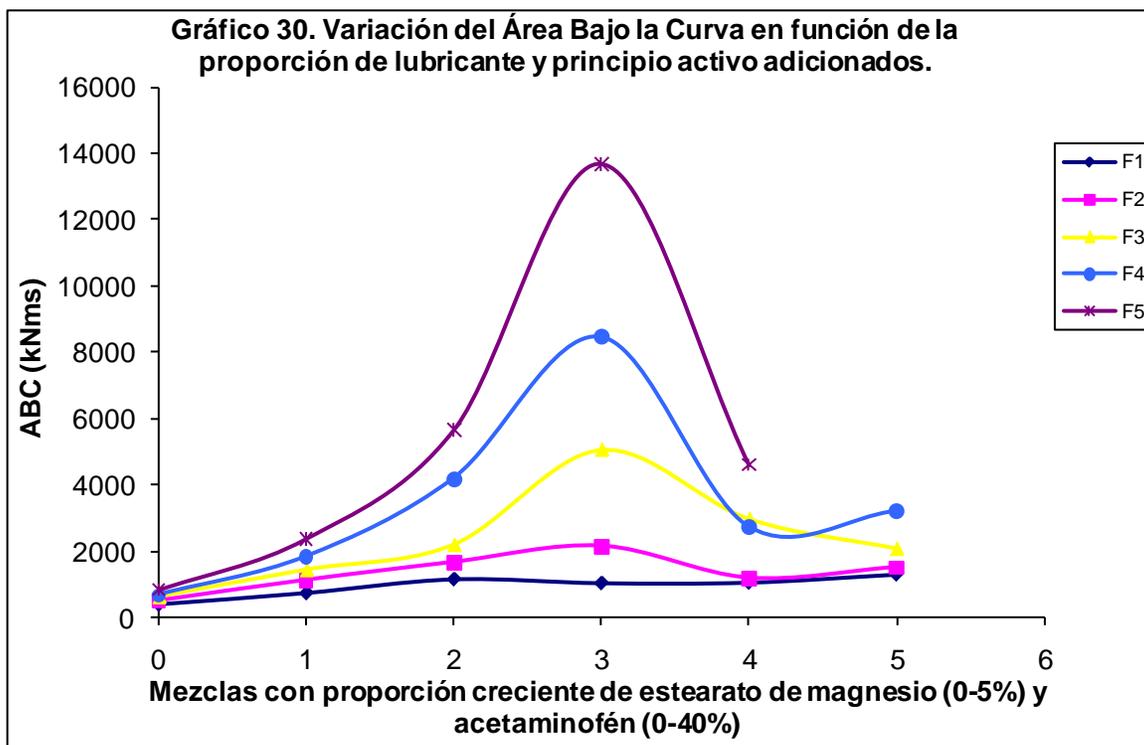


13.9. Variación en el Área Bajo la Curva

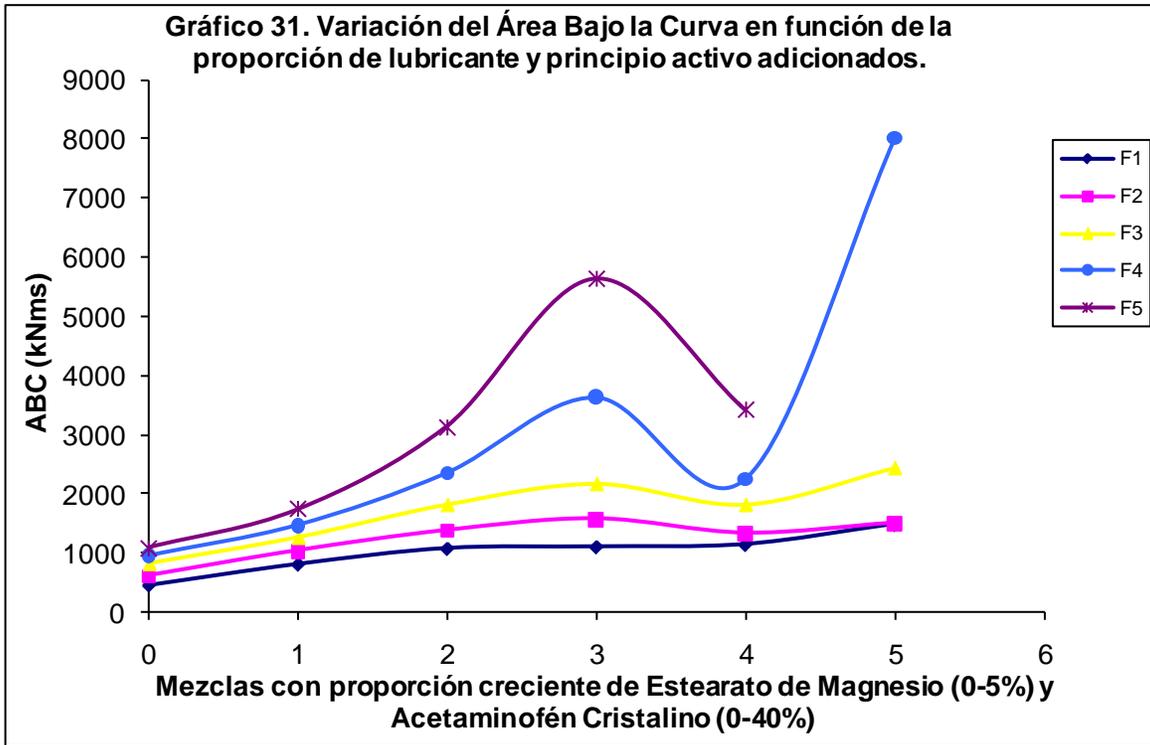
Por último se construyeron gráficos del Área Bajo la Curva (ABC) para tener una mejor apreciación del cambio de esta respuesta entre el **Avicel® PH 102 HFE**, **Avicel® PH 101** y las cinco las mezclas elaboradas con cada uno de éstos, tomando directamente del software EDA los diferentes valores determinados (tablas 22 y 23) en función de las proporciones adicionadas de estearato de magnesio y acetaminofén en cada una de las mezclas elaboradas ($M_{H, P, 1...5}$), siendo las series $F_{1...5}$ de los gráficos 30 y 31, y los datos $F_{1...6}$ en los gráficos 32 y 33, las fuerzas máximas de compresión a las que fueron sometidos los diluentes-aglutinantes y las cinco mezclas elaboradas con cada uno de estos para la fabricación de comprimidos.

Como se dijo con anterioridad, el valor del Área Bajo la Curva (ABC) tiene un significado físico, ya que es la fuerza aplicada durante todo el ciclo de compresión (fuerza total) para la obtención de los compactos; en los gráficos 30 y 31, se observa que la variación de este parámetro no es muy

evidente a fuerzas de compresión bajas (F_1 , F_2) encontrándose solo un ligero aumento de los valores debido al incremento de las proporciones de estearato de magnesio y acetaminofén. A fuerzas de compresión elevadas (F_3 , F_4 y F_5) se observa un incremento significativo del ABC, encontrando el valor máximo específicamente en las mezclas que poseen el 3% de estearato de magnesio y el 35% de acetaminofén.



Las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 102 HFE** muestran una variación mayor de este parámetro, teniendo valores del ABC elevados en comparación a los valores obtenidos con las mezclas que contienen al **Avicel® PH 101**; la celulosa microcristalina coprocesada con manitol sufre una notoria reducción en sus propiedades de compactabilidad producto de la adición de acetaminofén, principio activo que posee una compactabilidad muy baja, requiriendo que la fuerza total aplicada sea significativamente mayor para la obtención de comprimidos de buenas características. La posterior caída de los modelos se asocia estrechamente a la caída en la compactabilidad de las mezclas que contienen la carga máxima de materiales (lubricante y principio activo) y que fueron sometidas a fuerzas elevadas de compresión, evidenciando este comportamiento con la presencia del fenómeno de laminación en los comprimidos obtenidos bajo estas condiciones.



Los gráficos 32 y 33 muestran comparativamente la variación de los valores del Área Bajo la Curva, encontrando un comportamiento similar al mostrado en los gráficos 30 y 31. Se observa un incremento en los valores del ABC a una misma fuerza máxima de compresión “F”, mientras que ante el incremento en la proporción de estearato de magnesio y acetaminofén en cada una de las mezclas ($M_{H, P, 1...5}$) se observa un aumento significativo hasta un valor máximo, del cual, existe una posterior disminución producto de la caída en la compactabilidad de los sistemas. Nuevamente se observa que la adición de estos dos materiales tiene un mayor impacto sobre las propiedades de compactabilidad de las mezclas elaboradas con el **Avicel® PH 102 HFE**, siendo el ABC significativamente mayor en comparación a lo obtenido con las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 101**; el coprocesado requiere de una fuerza total aplicada mayor para la obtención de comprimidos con cargas elevadas de estearato de magnesio y acetaminofén.

Gráfico 32.

Comparación de la variación del Área Bajo la Curva en función de la Fuerza Máxima de Compresión (F) y las proporciones adicionadas de lubricante y principio activo para los comprimidos fabricados con Avicel® PH 102 HFE y mezclas que lo contienen.

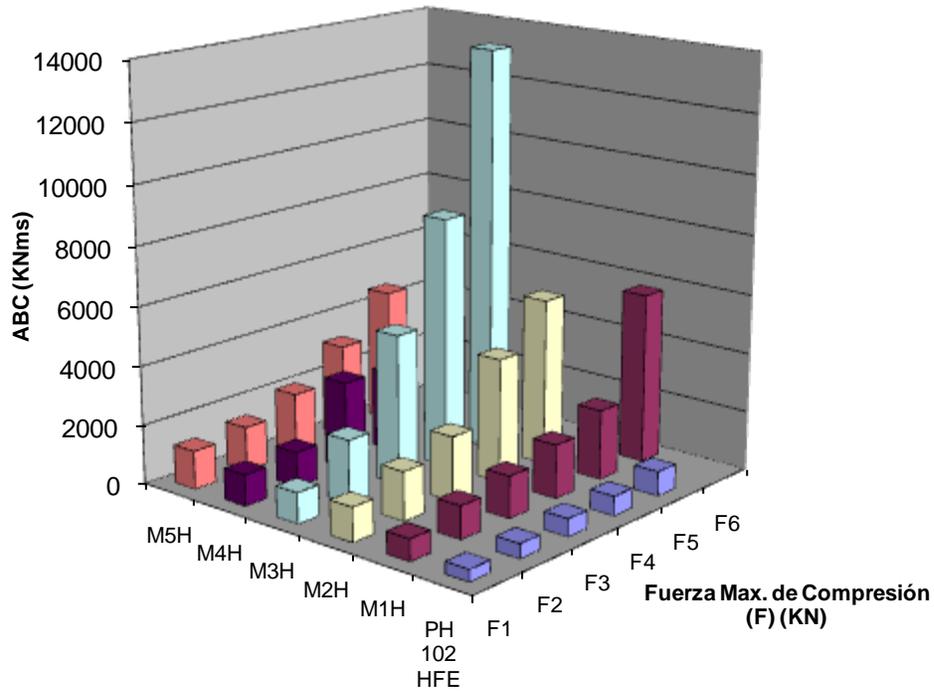
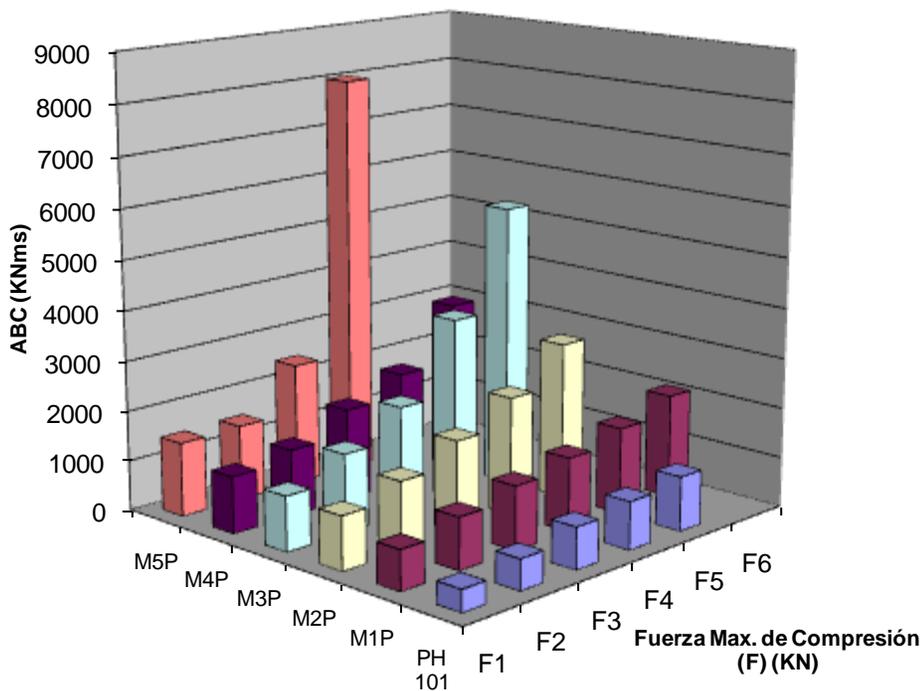


Gráfico 33.

Comparación de la variación del Área Bajo la Curva en función de la Fuerza Máxima de Compresión (F) y las proporciones adicionadas de lubricante y principio activo para los comprimidos fabricados con Avicel® PH 101 y mezclas que lo contienen.



14. CONCLUSIONES

Se caracterizaron y compararon las propiedades reológicas y micromeríticas del **Avicel® PH 102 HFE** contra las mismas propiedades del **Avicel® PH 101**, mediante las técnicas del ángulo de reposo y cinética de consolidación, además de la determinación de ciertos parámetros como el Índice de Hausner y el Índice de Carr. Todos los resultados obtenidos indican que la celulosa microcristalina coprocesada con manitol presenta las mejores propiedades de flujo, además de buena compresibilidad debido a: una menor fricción interparticular producto del alto grado de esfericidad en sus partículas, el mayor tamaño de partícula ($\mu(100\text{ m})$) y las diferencias significativas entre la morfología particular de ambos diluentes-aglutinantes; estas características presentes en el **Avicel® PH 102 HFE** le confieren un buen mecanismo de consolidación, el cual, es logrado con un menor número de asentamientos.

Las pruebas reológicas señalaron que la adición de proporciones crecientes de estearato de magnesio y acetaminofén a las mezclas elaboradas con cada uno de los diluentes-aglutinantes, disminuye gradualmente el flujo libre inherente al **Avicel® PH 102 HFE** y mejora la pobre fluidez del **Avicel® PH 101**, sin embargo, la reducción en las propiedades de flujo de las mezclas elaboradas con el coprocesado no se considera significativa, teniendo en todos los casos buena fluidez de los polvos, mientras que la mejora observada en la celulosa microcristalina solo llega a presentar un flujo regular.

Las determinaciones del contenido de humedad para los diluentes-aglutinantes se encuentran dentro de lo especificado; las cinco mezclas elaboradas con cada uno de éstos presentan valores de porcentaje de humedad que resultan ser satisfactorios encontrando que ninguno sobrepasa el 5%. Los valores de densidad aparente y densidad de consolidación resultan mayores para el **Avicel® PH 102 HFE** y las cinco mezclas elaboradas con el mismo en comparación a los valores obtenidos con el **Avicel® PH 101** y las cinco mezclas en donde este fue incorporado.

Los resultados de las evaluaciones realizadas a los comprimidos fabricados con los diluentes-aglutinantes indican que el **Avicel® PH 102 HFE** es capaz de producir compactos con una mayor resistencia a la ruptura, con una menor friabilidad, con características de desintegración superiores y con requerimientos en fuerzas de compresión asociadas menores; todo esto en comparación a los resultados obtenidos de los compactos fabricados con el **Avicel® PH 101**, sin embargo, la proporción adicionada de estearato de magnesio y acetaminofén a las mezclas elaboradas con cada uno de estos excipientes, tiende a reducir la calidad de los comprimidos fabricados, disminuyendo así el desempeño de los diluentes-aglutinantes. Se observa un mayor impacto sobre el desempeño del **Avicel® PH 102 HFE**, encontrando que a proporciones adicionadas cercanas al 30-35% de acetaminofén, existe una disminución abrupta en la respuesta en dureza de las tabletas obtenidas, además de presentar los fenómenos de decaqueo y laminación; el **Avicel® PH 101** muestra una

disminución significativa en la respuesta en dureza de los compactos obtenidos con las mezclas que contenían las proporciones adicionadas de acetaminofén cercanas al 35-40%; esto le confiere a la celulosa microcristalina una mayor capacidad de carga en comparación a la encontrada con la celulosa microcristalina coprocesada con manitol.

Los tiempos de desintegración muestran que las propiedades desintegrantes de ambos diluentes-aglutinantes se ven disminuidas debido a la misma adición de materiales (lubricante y principio activo) en las mezclas elaboradas, teniendo particularmente que la adición de las máximas proporciones de estearato de magnesio (4% y 5%) retarda de manera significativa la desintegración de los comprimidos fabricados con las mezclas en las cuales se incorporó el **Avicel® PH 101**, arrojando valores muy superiores al límite máximo que marca la prueba. Los comprimidos fabricados con las mezclas que contienen el **Avicel® PH 102 HFE** arrojan tiempos de desintegración satisfactorios aún a la carga máxima de lubricante (5%), por lo que se puede decir que la celulosa microcristalina coprocesada con manitol presenta una sensibilidad al lubricante menor en comparación a la celulosa microcristalina.

El **Avicel® PH 102 HFE** es el diluyente-aglutinante con las mejores propiedades de compactabilidad, mostrando que la energía necesaria, así como el estrés asociado para la formación de comprimidos a partir de mezclas con proporciones de lubricante y principio activo bajas y moderadas, son significativamente menores; sin embargo, los valores de resistencia a la ruptura disminuyeron de forma exponencial por efecto de la adición de estearato de magnesio y acetaminofén, evidenciando así la pérdida significativa de la compactabilidad en los sistemas que contienen las cargas máximas de estos dos materiales, obteniendo comprimidos de baja calidad. Las mezclas en las cuales se incorporó el **Avicel® PH 101**, muestran también una disminución exponencial de los valores de resistencia a la ruptura, sin embargo, dicha disminución ante la carga máxima de materiales (lubricante y principio activo) no se observa de manera abrupta a diferencia del coprocesado, por lo que resulta ser mejor desempeño de la celulosa microcristalina.

Las propiedades de compresibilidad y compactabilidad del **Avicel® PH 102 HFE** y del **Avicel® PH 101** se caracterizaron con las ecuaciones de Kawakita y Heckel, teniendo buenas respuestas de acuerdo a la aplicación de ambos modelos matemáticos; por un lado las constantes de Kawakita sugieren que la celulosa microcristalina es mayormente compresible al ser el material con el mayor porcentaje de porosidad, mostrando a su vez, una mayor reducción en los volúmenes de polvo, además de contar con un límite elástico bajo, mientras que la celulosa microcristalina coprocesada con manitol posee buenas propiedades de compresibilidad siendo un material de baja porosidad, el cual además, presenta un límite elástico elevado. La adición de proporciones crecientes de estearato de magnesio y acetaminofén disminuye la compresibilidad e incrementan la elasticidad de las mezclas

elaboradas con cada uno de estos diluentes-aglutinantes, encontrando que dichas características en el **Avicel® PH 101** se ven mayormente afectadas.

Por otro lado, las constantes de Heckel sugieren que el **Avicel® PH 101** presenta una deformación de tipo plástica, mientras que el **Avicel® PH 102 HFE** presenta un sinergismo entre el mecanismo de deformación plástica de la celulosa microcristalina y la fragmentación del manitol; el estrés asociado a dichas deformaciones resulta ser equivalente para ambos diluentes-aglutinantes. Las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 101** presentan una disminución gradual de la plasticidad, con el consecuente aumento del estrés asociado a dichas deformaciones para la obtención de comprimidos con características similares producto de la adición de proporciones crecientes de estearato de magnesio y acetaminofén. Las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 102 HFE** presentan una pérdida exponencial de la plasticidad producto de la misma adición de materiales (lubricante y principio activo) mostrando un incremento significativo en el estrés asociado para la deformación, lo que indica también la pérdida de la compactabilidad.

Con los valores determinados de las constantes de Heckel se observa que las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 102 HFE** muestran una transición hacia un mecanismo de deformación por fractura, lo que es factible debido a la composición del coprocesado; no obstante, este mismo comportamiento se puede observar para las mezclas elaboradas con **Avicel® PH 101**. La caída en los valores de K_H se asocia estrechamente al incremento de la proporción de acetaminofén, el cual al ser material de características cristalinas presenta una deformación por fragmentación a elevadas fuerzas de compresión, siendo entonces, uno de los mecanismos de deformación predominante en las mezclas que poseen las cargas máximas de principio activo.

Los perfiles de compresión, *fuerza* vs. *tiempo*, muestran que la adición de proporciones crecientes de estearato de magnesio y acetaminofén a las mezclas elaboradas con ambos diluentes-aglutinantes ejerce un incremento de la fuerza de compresión para casi todos los casos. El incremento de los valores del Área Bajo la Curva indica que la fuerza total requerida para la obtención de comprimidos con características similares aumenta significativamente hasta un punto en donde se observa la caída de la compactabilidad de las mezclas; con este parámetro se puede apreciar claramente que los requerimientos energéticos para la obtención de compactos son mayores para las mezclas que contienen al **Avicel® PH 102 HFE**.

15. REFERENCIAS

1. Lieberman, H.A., Lachman, L. (1981). **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 2.** Ed. Marcel Dekker Inc. Nueva York, U.S.A., pp. 196-252.
2. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. **Formas Farmacéuticas y Vías de Administración de Fármacos.** [http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/sem1.pdf], fecha de consulta: 9 de mayo del 2009.
3. **Ciclos Formativos de Grado Superior. Fabricación de Productos Farmacéuticos y Afines. Crédito 4. Fabricación Industrial de Productos Farmacéuticos y Afines. Unidad: Comprimidos** [http://agora.escoladeltreball.org/Members/malonso/credito-4-fabricacion-industrial-de-productos-farmaceuticos-y-afines/t_comprimidos.pdf], fecha de consulta: 19 de agosto del 2009.
4. Vila Jato JL. (1997). **Tecnología farmacéutica. Vol. I: Aspectos fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas.** Ed. Síntesis. Madrid, España: p.p. 84-143.
5. Navascués I., Hernández F.. (2002). **Notas galénicas: Operaciones Farmacéuticas con los Comprimidos (mezcla, granulación, compresión) Vol. 3, no. 8.** Ed. Panacea, Madrid, España. pp. 7-14. [<http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n8-NavascuesHernandez.pdf>], fecha de consulta: 9 de mayo del 2009.
6. Gennaro, Alfonso. (2003). **Remington Farmacia, 20ª Edición, Tomo I.** Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires Argentina.
7. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. **Farmacotecnia I,** <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/parametros.html> [], fecha de consulta: 27 de mayo del 2009.
8. Guía de resolución de problemas de FMC. Sección 2. Objetivos del Proceso de Fabricación, Sección 3. Compresión/Compactación, Sección 4. Ingredientes de las Tabletas.
9. Alderborn, Göran. (1996). **Pharmaceutical Powder Compaction.** Editorial Marcel Dekker Inc. Nueva York, U.S.A, pp. 193-197.
10. Aulton M. (2002). **Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.** Segunda Edición. Editorial Elsevier. España.
11. Shangraw R. F. (2002). **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.** Marcel Dekker, U.S.A.
12. García C. A. (2008). **Caracterización De Las Propiedades De Compactabilidad En Una Máquina Tableteadora Instrumentada Para Mezclas De Compresión Directa De Lactosa Y Celulosa Microcristalina Empleando Las Ecuaciones De Heckel Y Kawakita.** Tesis de Licenciatura QFB. **Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México. Edo. De Mex., México pp. 1-14.**

13. Celis Trujano J.L. (2006). *Fabricación de Tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo por Vía Húmeda Y por Compresión Directa para Determinar el Efecto de la Capacidad del Proceso a través del Cpk*. Tesis De Licenciatura. **FES-Zaragoza, UNAM, México, D.F. pp. 10-14.**
14. **Evaluación Del Cambio De Formulación y Mejora De Procedimiento de Fabricación de Tabletas de Hioscina-N-Butil Bromuro de 10 mg.** Tesis – U.N.M.S.M. [http://sisbib.unmsm.edu.pe/BibVirtualData/Tesis/Salud/Alva_B_N/Aspec_Fund.pdf], fecha de consulta: 19 de agosto del 2009.
15. **Avicel HFE Microcrystalline Cellulose, NF, Ph. Eur., JP and mannitol, USP, Ph. Eur.** [<http://www.fmcbiopolymer.com/Products/Avicelforsoliddoseforms/tabid/2920/Default.aspx>], fecha de consulta: 19 de agosto del 2009.
16. **Avicel® for Solid Dosage Forms** [<http://www.fmcbiopolymer.com/Products/Avicelforsoliddoseforms/tabid/2920/Default.aspx>], fecha de consulta: 19 de agosto del 2009.
17. Li X., Carlin B., Lee J. and Butt M. *Effect of Mannitolization on Release of Poorly Soluble Drug from MCC. Matrices.* **FMC Corporation, Princeton, NJ, U.S.A. 08543(2008).**
18. Li X., Carlin B., Lee J. and Butt M. Physical Stability of Amorphous Mannitol in Co-Processed Mcc/Mannitol. **FMC Corporation, Princeton, NJ, U.S.A. 08543(2008).**
19. Mira J., Luigi G.M., and Carol M.T. *An Overview of the Different Excipients Useful for the Direct Compression of Tablets.* **Review. PSTT, 3, (2): 58-63(2000)**
20. Gohel M. C. and Pranav D.J. *A Review of Co-Processed Directly Compressible Excipients.* **J. Pharm. Sci; 8 (1): 76-93(2005).**
21. Zhang Y., Law Y., Chakrabarti S. *Physical Properties and Compact Analysis of commonly used Direct Compression Binders.* **AAPS Pharm. Sci. Tech., 4(4): 62(2003).**
22. Tobbyn M.J., Mc Carthy G.P., Staniforth, J.N. and Stephen E. *Physicochemical Comparison between Microcrystalline Cellulose and Silicified Microcrystalline Cellulose.* **International Journal of Pharmaceutics. 169: 183-194(1998).**
23. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association. 2004.
24. Osmo Antikainen. (2003). *New Methods to Evaluate Applicability of Powders and Granules for Tablet Compression.* **Tesis de Doctorado. Facultad de Ciencias de la Universidad de Helsinki. Helsinki, Finlandia, pp. 3-22.**
25. Changquan C. S. *Mechanism of Moisture induced Variations in true density and compaction properties of Microcrystalline Cellulose.* **International Journal of Pharmaceutics, 346, (1-2)(2008)**
26. Reus Medina M., Kumar V. *Evaluation of Cellulose II Powders as a Potential Multifunctional Excipient in tablet Formulations.* **International Journal of Pharmaceutics. 322: 31-35(2006).**
27. Abdullah M., Mahraus O., Fahad I., Gamal M., Aly A. *Formulation and Evaluation of Dried Yeast Tablets using Different Techniques.* **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 67: 253-259(2007).**

28. Sarsvakumar P., Aditya M.K. y Arvind K.B. *Effect of Particle Size and Compression Force on Compaction Behavior and Derived Mathematical Parameters of Compressibility. **Pharmaceutical Research, 24(1) (2007).***
29. Palmieri G.F., Joiris E., Bonacucina G., Cespi M., Mercuri A. *Differences between Eccentric and Rotatory Tablet Machines in the Evaluation of Powder Densification Behaviour. **International Journal of Pharmaceutics, 298: 164-175(2005).***
30. Ridgway W. P.(1988). ***Tablet Machine Instrumentation in Pharmaceutics, principles and practice.*** Ed. Ellis Horwood Limited. Gran Bretaña.
31. Belda P. and Mielck J. *The Tableting Machine as an Analytical Instrument: Consequences of Uncertainties in Punch Force and Punch Separation data on some Parameters describing the course of the Tableting Process. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 48: 157-170(1999)***
32. Denny P.J. *Compaction Equations: A Comparison of the Heckel and Kawakita Equations. **Powder Technology, 127: 162-172(2002).***
33. Sonnegaard, J.M. *A Critical Evaluation of the Heckel Equations. **International Journal of Pharmaceutics, 193: 63-71(1999).***
34. Kiekens F., Debonne A., Vervaet C., Baest L. *Influence of the Punch Diameter and Curvature on the Yield Pressure of MCC-compacts during Heckel Analysis. **European Journal of Pharmaceutical Sciences, 22: 117-126(2004).***
35. Nordström J., Welch K., Frenning G., Alderbon G. *On the Physical Interpretation of the Kawakita and Adams Parameters Derived from Confined Compression of Granular Solids. **Powder Technology, 10: 84-96(2007).***
36. Hassanpour A. and Ghadiri M. *Distinct Element Analysis and Experimental Evaluation of the Heckel Analysis of Bulk Powder Compression. **Powder Technology, 141:251-261(2004).***
37. Hiestand, Everett N. *Principles Tenets and Notions of Tablet Bonding and Measurements of Strength. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 44:229-242(1997).***
38. Parelli R., Ambrozzio F. *A Study of a New Phenomenological Compacting Equation. **Powder Technology, 114: 255-261(2001).***
39. Cecile M.D., Guillo M, Gautier J.C., Saudeman P., Chulia D. *Effects of True Density, Compacted Mass, Compression Speed, and Punch Deformation on the Mean Yield Pressure. **Journal of Pharmaceutical Sciences, 88 (7): 725-730(1999).***
40. Van Veen B., Bolhuis G.K., Wu Y.S., Zuurman K., Frislink H.W. *Compaction Mechanism and Tablet Strength of Unlubricated and Lubricated (silicified) Microcrystalline Cellulose. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 59: 133-138(2005).***
41. Tomassetti M., Catalani A., Rossi V., Vecchio S. *Thermal Analysis Study of the Interactions between Acetaminophen and Excipients in Solid Dosage Forms and in some Binary Mixtures. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 37: 949-955(2005).***
42. Caballero A., Bernardez J. y Martínez C. (2002). ***Tablas Matemáticas.*** Quincuagésimo segunda edición. Editorial Esfinge. México.
43. Kurt, G. (1981). ***Manual de Fórmulas Técnicas.*** 18ª edición. Ediciones Alfaomega.

44. Mendoza, C.S. (2000). Manual *Básico para la Caracterización de Sólidos Farmacéuticos*. Tesis de Licenciatura QFB. **FES-Cuautitlán, UNAM. México, Estado de México.**
45. *The United States Pharmacopeia (USP 31) & The National Formulary 28*, USA, 1995, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc.
46. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, Secretaría de Salud, 6a. ed. 1994 México.
47. J. M. Fernández, J.M. Barragán, A. Molina. **Trigonometría**. [<http://www.juntadeandalucia.es/averroes/iesarroyo/matematicas/materiales/4eso/geometria/trigonometria/trigonometria.htm>], fecha de consulta: 10 de mayo del 2009.

16. APÉNDICES

16.1 Apéndice A

Tabla A-1. Datos particulares obtenidos de las pruebas reológicas y de humedad realizadas al Avicel® PH 102 HFE y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.

Mezcla	Contenido de Humedad (%)	Ángulo de Reposo	$\rho_a(\text{g/cm}^3)$	$\rho_c(\text{g/cm}^3)$	(I.H.)	(I.C.)	Porosidad (%)
Avicel® PH 102 HFE	3.64	23.93	0.409	0.477	1.166	14.211	14.211
	3.66	25.12	0.406	0.480	1.180	15.263	15.263
	3.96	23.33	0.405	0.465	1.149	12.953	12.953
M _{1H}	2.98	27.91	0.453	0.519	1.145	12.632	12.632
	2.82	27.73	0.477	0.518	1.085	7.813	7.813
	2.63	27.53	0.454	0.505	1.111	10	10
M _{2H}	2.63	28.93	0.486	0.531	1.092	8.421	8.421
	2.31	28.84	0.494	0.548	1.110	9.896	9.896
	2.44	28.88	0.489	0.551	1.128	11.340	11.340
M _{3H}	2.48	31.26	0.536	0.583	1.088	8.065	8.065
	2.17	31.37	0.539	0.587	1.089	8.152	8.152
	2.09	31.20	0.527	0.573	1.087	7.979	7.979
M _{4H}	2.41	33.54	0.564	0.610	1.081	7.500	7.500
	2.08	33.52	0.563	0.605	1.075	7	7
	1.95	33.48	0.561	0.603	1.075	7	7
M _{5H}	1.7	35.75	0.598	0.631	1.056	5.263	5.263
	2.3	35.64	0.594	0.631	1.061	5.789	5.789
	1.81	35.69	0.595	0.628	1.056	5.263	5.263

Tabla A-2. Datos particulares obtenidos de las pruebas reológicas y de humedad realizadas al Avicel® PH 101 y las cinco mezclas elaboradas con el mismo.

Mezcla	Contenido de Humedad (%)	Ángulo de Reposo	$\rho_a(\text{g/cm}^3)$	$\rho_c(\text{g/cm}^3)$	(I.C.)	(I.H.)	Porosidad (%)
Avicel® PH 101	4.74	50.29	0.314	0.381	1.214	17.617	17.617
	3.43	47.77	0.316	0.381	1.205	17.010	17.010
	4.63	49.06	0.318	0.382	1.200	16.667	16.667
M _{1P}	3.03	41.14	0.399	0.475	1.193	16.146	16.146
	2.86	41.16	0.394	0.474	1.205	17.010	17.010
	2.81	41.11	0.392	0.473	1.205	17.010	17.010
M _{2P}	2.92	38.67	0.431	0.493	1.143	12.500	12.500
	2.91	38.72	0.425	0.505	1.188	15.789	15.789
	2.56	38.76	0.435	0.510	1.173	14.737	14.737
M _{3P}	2.67	37.57	0.470	0.529	1.125	11.111	11.111
	2.49	37.50	0.470	0.529	1.126	11.168	11.168
	2.63	37.54	0.467	0.525	1.125	11.111	11.111
M _{4P}	2.31	35.28	0.514	0.560	1.089	8.152	8.152
	2.48	35.43	0.507	0.570	1.124	11.053	11.053
	2.17	35.16	0.516	0.571	1.107	9.677	9.677
M _{5P}	2.14	34.89	0.530	0.570	1.076	7.071	7.071
	2.13	34.86	0.548	0.582	1.064	5.978	5.978
	2.22	34.74	0.549	0.587	1.070	6.522	6.522

Tabla A-3. Criterios de interpretación del ángulo de reposo [44].

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

Tabla A-4. Criterios de interpretación del Índice de Hausner (I.H.) [44]

I.H.	Interpretación
>1.25	Pobre Fluidez
1.25	Regular
1.18-1.19	Bueno
1.14	Muy Bueno
1.1-1.09	Excelente

Tabla A-5. Criterios de interpretación del Índice de Carr (I.C.) o factor de compresibilidad [44].

I.C. (%)	Interpretación
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-35	Pobre
35-38	Muy Pobre
>46	Sumamente Pobre

16.2. Apéndice B

Tabla B-1. Valores promedio empleados en la construcción de los gráficos de consolidación y Kawakita para Avicel® PH 102 HFE y Avicel® PH 101.

Avicel® PH 102 HFE					Avicel® PH 101				
No. Asent.	Vol. (cm³)	ρ (g/cm³)	C	N/C	No. Asent.	Vol.(cm³)	ρ (g/cm³)	C	N/C
0	95.5	0.407	0	0	0	96.5	0.316	0	0
5	92.5	0.420	0.031	159.167	5	93.83	0.325	0.028	180.938
10	90	0.432	0.058	173.636	10	90.67	0.337	0.060	165.429
20	87.83	0.442	0.080	249.130	20	86.5	0.353	0.104	193
30	86.83	0.448	0.091	330.577	30	84.17	0.363	0.128	234.730
50	85.83	0.453	0.101	493.966	50	83	0.368	0.140	357.407
100	84.83	0.458	0.112	895.313	100	82	0.372	0.150	665.517
200	83.33	0.466	0.127	1569.863	200	81	0.377	0.161	1245.161
500	82	0.474	0.141	3537.037	500	80	0.381	0.171	2924.242

Tabla B-2. Valores promedio empleados para la construcción de los gráficos de consolidación y Kawakita para M_{1H} y M_{1P}.

M _{1H}					M _{1P}				
No. Asent.	Vol. (cm³)	ρ (g/cm³)	C	N/C	No. Asent.	Vol.(cm³)	ρ (g/cm³)	C	N/C
0	95.33	0.462	0	0	0	96.667	0.395	0	0
5	93.83	0.469	0.016	317.778	5	93.667	0.407	0.031	161.111
10	92	0.478	0.035	286.000	10	90.667	0.421	0.062	161.111
20	90	0.489	0.056	357.500	20	87.667	0.435	0.093	214.815
30	88.83	0.495	0.068	440.000	30	85.667	0.446	0.114	263.636
50	88	0.500	0.077	650.000	50	84.667	0.451	0.124	402.778
100	87.33	0.504	0.084	1191.667	100	83.667	0.456	0.134	743.590
200	86.67	0.508	0.091	2200.000	200	82.167	0.464	0.15	1333.333
500	85.67	0.514	0.101	4931.034	500	80.5	0.474	0.167	2989.691

Tabla B-3. Valores promedio empleados para la construcción de los gráficos de consolidación y Kawakita para M_{2H} y M_{2P}.

M _{2H}					M _{2P}				
No. Asent.	Vol. (cm³)	ρ (g/cm³)	C	N/C	No. Asent.	Vol.(cm³)	ρ (g/cm³)	C	N/C
0	96	0.490	0	0	0	95.333	0.430	0	0
5	94.67	0.497	0.014	360	5	93.5	0.439	0.019	260.000
10	92.83	0.506	0.033	303.158	10	91	0.451	0.045	220.000
20	91	0.517	0.052	384	20	87.5	0.469	0.082	243.404
30	90	0.522	0.0625	480	30	85.833	0.478	0.100	301.053
50	89	0.528	0.073	685.714	50	84.5	0.486	0.114	440.000
100	88.17	0.533	0.082	1225.532	100	83.5	0.491	0.124	805.634
200	87.17	0.539	0.092	2173.585	200	82.667	0.496	0.133	1505.263
500	86.5	0.543	0.099	5052.632	500	81.667	0.503	0.143	3487.805

Tabla B-4. Valores promedio empleados para la construcción de los gráficos de consolidación y Kawakita para M_{3H} y M_{3P} .

M_{3H}					M_{3P}				
No. Asent.	Vol. (cm ³)	ρ (g/cm ³)	C	N/C	No. Asent.	Vol.(cm ³)	ρ (g/cm ³)	C	N/C
0	93	0.534	0	0	0	98.83	0.469	0	0
5	91	0.546	0.022	232.5	5	96.83	0.479	0.020	247.083
10	90	0.552	0.032	310	10	95.33	0.486	0.035	282.381
20	89	0.558	0.043	465	20	92.83	0.499	0.061	329.444
30	88	0.564	0.054	558	30	91.33	0.508	0.076	395.333
50	87	0.571	0.065	775	50	90.33	0.513	0.086	581.373
100	86.5	0.574	0.070	1430.769	100	89.33	0.519	0.096	1040.351
200	86	0.577	0.075	2657.143	200	88.83	0.522	0.101	1976.667
500	85.5	0.581	0.081	6200	500	87.83	0.528	0.111	4492.424

Tabla B-5. Valores promedio empleados para la construcción de los gráficos de consolidación y Kawakita para M_{4H} y M_{4P} .

M_{4H}					M_{4P}				
No. Asent.	Vol. (cm ³)	ρ (g/cm ³)	C	N/C	No. Asent.	Vol.(cm ³)	ρ (g/cm ³)	C	N/C
0	100	0.562	0	0	0	93.33	0.512	0	0
5	98.33	0.572	0.0167	300	5	91.83	0.520	0.016	311.111
10	97.33	0.578	0.0267	375	10	90.33	0.529	0.032	311.111
20	96	0.586	0.04	500	20	88.5	0.540	0.052	386.207
30	95	0.592	0.05	600	30	87.17	0.548	0.066	454.054
50	94.5	0.595	0.055	909.091	50	86.33	0.554	0.075	666.667
100	94	0.598	0.06	1666.667	100	85.5	0.559	0.084	1191.489
200	93.5	0.601	0.065	3076.923	200	84.83	0.563	0.091	2196.078
500	92.83	0.606	0.072	6976.744	500	84.33	0.567	0.096	5185.185

Tabla B-6. Valores promedio empleados para la construcción de los gráficos de consolidación y Kawakita para M_{5H} y M_{5P} .

M_{5H}					M_{5P}				
No. Asent.	Vol. (cm ³)	ρ (g/cm ³)	C	N/C	No. Asent.	Vol.(cm ³)	ρ (g/cm ³)	C	N/C
0	95	0.596	0	0	0	94.333	0.542	0	0
5	94	0.602	0.011	475	5	93.667	0.546	0.007	707.500
10	93	0.608	0.021	475	10	92.5	0.553	0.019	514.545
20	92.33	0.613	0.028	712.5	20	91.5	0.559	0.030	665.882
30	91.83	0.616	0.033	900	30	90.833	0.563	0.037	808.571
50	91.33	0.620	0.039	1295.455	50	89.833	0.569	0.048	1048.148
100	90.83	0.623	0.044	2280	100	89.167	0.574	0.055	1825.806
200	90.33	0.626	0.049	4071.429	200	88.667	0.577	0.060	3329.412
500	89.83	0.630	0.054	9193.548	500	88.167	0.580	0.065	7648.649

Tabla B-7. Valores resumidos empleados en la construcción de los gráficos de Heckel para Avicel® PH 102 HFE, Avicel® PH 101 y las cinco mezclas elaboradas con cada uno de éstos.

In (1/1-D)	Fuerza de Compresión (KN)	Presión Aplicada Mpa	In (1/1-D)	Fuerza de Compresión (KN)	Presión Aplicada Mpa
Avicel® PH 102 HFE			Avicel® PH 101		
0.700	1.433	21.294	0.757	1.785	26.525
0.825	1.885	28.011	0.930	2.815	41.831
0.909	2.237	33.242	1.195	4.115	61.149
0.983	2.589	38.473	1.325	5.254	78.074
1.232	4.123	61.268	1.374	5.983	88.907
M_{1H}			M_{1P}		
1.176	3.871	57.523	1.114	3.368	50.048
1.448	6.36	94.510	1.226	4.625	68.728
1.638	8.27	122.892	1.372	5.907	87.778
1.849	11.362	168.839	1.463	7.089	105.343
1.996	15.233	226.362	1.539	8.622	128.123
2.134	21.115	313.769	1.681	10.206	151.661
M_{2H}			M_{2P}		
1.437	5.027	74.701	1.201	4.902	72.844
1.678	7.416	110.202	1.379	6.561	97.496
1.949	10.156	150.918	1.549	9.125	135.598
2.232	15.455	230.124	1.706	11.89	176.685
2.407	20.185	299.949	1.914	16.314	242.426
2.408	26.922	400.061			
M_{3H}			M_{3P}		
1.430	5.128	76.202	1.398	5.53	82.176
1.658	8.094	120.277	1.634	8.295	123.264
1.903	11.815	175.571	1.831	11.84	175.942
2.110	22.096	328.347	2.095	20.185	299.949
2.127	27.601	410.151	2.116	21.467	319.000
M_{4H}			M_{4P}		
1.576	5.983	88.907	1.477	6.41	95.253
1.578	7.114	105.714	1.540	7.566	112.431
1.720	16.44	244.298	1.722	10.156	150.918
1.976	18.753	278.670	1.823	13.298	197.608
			1.917	21.191	314.898
M_{5H}			M_{5P}		
1.731	8.195	121.778	1.533	6.812	101.226
1.789	9.879	146.802	1.730	9.814	145.836
1.899	13.675	203.211	1.904	13.826	205.454
1.932	20.236	300.707	2.170	16.842	250.272
1.978	28.933	429.944			