



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Caracterización de las propiedades de compactabilidad y recompactabilidad para un nuevo tipo de excipiente coprocesado a base de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico formulado con un fármaco de bajas propiedades de compactabilidad.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICO

FARMACÉUTICO

BIÓLOGO

P R E S E N T A :

RAÚL

ORTEGA

GONZÁLEZ

ASESOR: DESS RODOLFO CRUZ RODRÍGUEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2013



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**



**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ  
Jefa del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán**

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**

**Caracterización de las propiedades de compactabilidad y recompactabilidad para un nuevo tipo de excipiente coprocesado a base de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico formulado con un fármaco de bajas propiedades de compactabilidad**

Que presenta el pasante: **Raúl Ortega González**  
Con número de cuenta: **09924981-0** para obtener el Título de: **Químico Farmacéutico Biólogo**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
**“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de enero de 2013.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	<b>NOMBRE</b>	<b>FIRMA</b>
<b>PRESIDENTE</b>	DAR. Juan José Díaz Esquivel	
<b>VOCAL</b>	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
<b>SECRETARIO</b>	Dra. Raquel López Arellano	
<b>1er SUPLENTE</b>	M. en C. Ma. Guadalupe Nava Arzaluz	
<b>2do SUPLENTE</b>	M. en C. Clara Luisa Domínguez Delgado	

**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 y el Q.F.B Roberto Carlos Vaca Cuevas.**

**Las muestras evaluadas en el presente trabajo fueron proporcionadas generosamente por FMC Biopolymer Latinoamericana; Avicel DG (Celulosa Microcristalina y Fosfato dibasico de Calcio Anhidro), Aerosil, Croscarmelosa Sódica, Alubra, fueron proporcionadas generosamente por FMC Biopolymer Latinoamericana.**

*Dialogo del Coro y las Océánidas de Esquilo: "¿Qué has hecho para librar a los hombres del horror de la muerte?"*

*Y contesta Prometeo: "SEMBRE EN SU CORAZÓN LA CIEGA ESPERANZA".*

*"Siempre he creído que si uno se pone a trabajar, los resultados llegarán tarde o temprano. No hago las cosas creyendo a medias. Sé que al hacerlo así sólo puedo esperar resultados mediocres. Por eso me concentro en los entrenamientos tanto como en los juegos. Es una actitud que se puede abrir y cerrar como si fuera un grifo. Sería imposible hacerme el tonto en los entrenamientos y después, al necesitar más empuje en el final de un juego, pretender que el esfuerzo se refleje."*

*Fuente: "Mi filosofía del triunfo Michael Jordan."*

*La ciencia es un juego, pero un juego con la realidad, un juego con los cuchillos afilados.... Si alguien corta con cuidado una imagen en mil trozos, puedes resolver el rompecabezas si vuelves a colocar las piezas en su sitio. En un juego científico, tu rival es el Buen Señor. No solo ha dispuesto el juego, sino también las reglas, aunque estas no sean del todo conocidas. Ha dejado la mitad para que tú las descubras o las determines. Un experimento es la espalda templada que puedes empuñar con éxito contra los espíritus de la oscuridad pero que también puede derrotarte vergonzosamente. La incertidumbre radica en cuantas reglas ha creado el propio Dios de forma permanente y cuantas parecen provocadas por tu inercia mental; la solución solo se vuelve posible mediante la superación de este límite. Tal vez esto sea lo más apasionante del juego. Porque, en tal caso, luchas contra la frontera imaginaria entre Dios y tú, una frontera que quizás no exista.*

**ERWING SCHRÖDINGER**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM)**

Por brindarme la formación académica, para enfrentarme al campo laboral.

### **Al DESS Rodolfo Cruz Rodríguez**

Por brindarme la oportunidad de poder realizar este proyecto, por apoyarme con sus conocimientos y sobre todo su paciencia y ser un ejemplo a seguir como profesional y como persona, por brindarme su amistad y confianza, gracias.

### **Al Q.F.B Roberto Carlos Vaca Cuevas**

Por brindarme tú ayuda, ya que fue esencial para poder llevar a cabo este proyecto.

### **A mis Padres: Bernardino Ortega Reyes y Bernarda González Sánchez**

Con su ejemplo me enseñaron esos deseos de superación y a obtenerlos a pesar, de dejar a papá y abuelo y al hermoso pueblo “XUMAN LII” y que las circunstancias a veces no son favorables pero con perseverancia y enfoque se pueden lograr los objetivos.

### **A mis Hermanos: Zósimo, Fausto, Inocenda, Arturo y Jorge.**

Con su dedicación y perseverancia me enseñaron a afrontar los problemas y no se me olvida la imagen, de cada vez que dejamos el “*PUEBLO XUMAN LII*” y es porque hay un objetivo que vive en nuestros corazones que es la superación de nosotros mismos en cuestiones de actitud, aptitud y organización. Gracias por su apoyo en esta etapa.

**A mis Familiares: Que siempre me apoyaron, Tío Félix, Evaristo, Hilario, Patricio, Tía Rufina, Casimira, Ángela, Primo Emeterio, Leo, Félix, Lalo, Luis, Hugo, Andrés, Rey, Martín, Fito, Abel, Sobrino Adrián, Gustavo, Willi, Maury, Marcos, Rafael, Omar, Lalo, Ángel, el pequeño Ernesto, Cuñado Manuel, Antonia, Basilia. Prima Eva, Rufis, Sobrina Liz, Belén, Ximena, Fernanda, Mayra, Lupis, Luz María.**

**A mis Amigos: Que siempre me apoyaron, David, Israel, Aldo, Daniel, Carlos, Kleber, Ulises, Chucho, Daniel, Memo, Álvaro, Adán, Jorge, Salvador, Benjamín, Cesar, Ulises Peña, Juan José, Enrique, Fila, Santiago, Marco Antonio, Rafael, Antonio, Los Famosos Tocayos, Jonathan, Diegote, Pepe, Arturo, Uriel, Diego, Ricardo, Felipe, Gustavo, Yan, Oscar, Julio, Iván, Héctor, Bernardo, Hugo, Ángel, Obed, Toño, Marcos Jalpa, Maricruz, Paty, Paola, Julia, Claudia, Karina, Nayeli, Sandra, Angélica, Marilyn, Daniela, Mónica, Claudia, Aurora, Ivonne, Adelaida, Belén, Talía, Bere, Izolda, Tania, Maye, Liliana, Carolina, Marisol, Laura, Vanessa, Sacnite, Laurilla, Mirna, Dulce Amor, Silvia, Jesica, Nelly, Diana, Diana Potter, Choco, Brayan, Félix, Oscar, Israel, Absalón, Omega, Ángel, Alex, Julius, José Luis Martínez, Profes: Rafael, Roberto, David, Coss, Maria Eugenia Posada y los que me faltan.**

## **Título**

Caracterización de las propiedades de compactabilidad y recompactabilidad para un nuevo tipo de excipiente coprocesado a base de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico formulado con un fármaco de bajas propiedades de compactabilidad.

## **Objetivo General**

Caracterizar las propiedades de compactabilidad y recompactabilidad para un nuevo tipo de excipiente coprocesado a base de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico analizando su efectividad mediante la compresión directa y granulación en seco por “*slugging*”.

## **Objetivos particulares**

- Caracterizar las propiedades micromeríticas y reológicas del coprocesado a base de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico.
- Caracterizar las propiedades de compactabilidad “*per se*” del nuevo coprocesado en una máquina tableteadora monopunzónica instrumentada.
- Caracterizar las propiedades de recompactabilidad “*per se*” del nuevo coprocesado a través del proceso de granulación en seco por precompactación “*slugging*”.
- Caracterizar el desempeño micromerítico, reológico de compactabilidad y recompactabilidad del coprocesado desafiado con un principio activo de muy bajas propiedades de compactabilidad.

## **Hipótesis**

Si se formula el nuevo excipiente (coprocesado) con un principio activo de baja compactabilidad (acetaminofén) y se somete a diferentes fuerzas de precompactación para la obtención de un granulado por vía seca y su subsecuente recompactación, los comprimidos obtenidos deberán poseer diferentes características de calidad que permitan evidenciar la funcionalidad del excipiente en la formulación.

ÍNDICE	PAGINA
Capítulo 1. Tabletas	1
1.1. Introducción.	2
1.2. Formulación de comprimidos. Excipientes y sus funcionalidades.	4
1.3. Diluyente-aglutinante	5
1.4. Aglutinante.	6
1.5. Desintegrante	7
1.6. Lubricante	8
1.7. Propiedades de las materias primas utilizadas	9
Capítulo 2. Granulación	16
2.1.1. Introducción.	17
2.1.2. Prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvo	17
2.1.3. Mejorar las propiedades de deslizamiento de la mezcla.	18
3.1.4 Mejorar las características de compactación de la mezcla.	18
2.1.5. Otras razones	18
2.2. Mecanismos de enlace entre partículas	19
2.2.1. Mecanismos de enlace.	19
2.3. Mecanismos de granulación.	22
2.4. Equipos para granulación.	24
2.4.1. Granuladores húmedos	24
2.4.2. Granuladores por cizallamiento	26
2.5. Granulación húmeda.	26
2.5.1 Ventajas de la granulación húmeda	28
2.5.2 Limitaciones de la granulación húmeda	29
2.5.3 Los parámetros del proceso en la granulación húmeda	29
2.6. Granulación en seco por compactación.	30
2.6.1 Compactador de Rodillos (Roller compactor).	30
2.6.2 Recompactación "slugging."	32
Capítulo 3. Compresión.	34
3.1 Introducción.	35
3.1.1. Ciclo de compresión	35
3.1.2. Llenado de matriz.	35
3.1.3 Formación del comprimido.	35
3.1.4 Eyección del comprimido.	35
3.2. Tableteadoras o prensas	36
3.2.1. Tableteadora de troquel único (prensa excéntrica).	36
3.2.2. Instrumentación en las tableteadoras	37
3.3. Aspectos fundamentales de la compresión de polvos	37
3.3.1. Mecanismos de compresión de partículas.	37
3.4. Evaluación del comportamiento en la compresión	40
3.4.1. Procedimientos.	40
3.4.2. Perfiles de dureza y desplazamiento.	41
3.4.3. Perfiles de presión-volumen aplicada de los comprimidos.	42
3.4.4. Evaluación de la fricción matriz-pared durante la compresión	43
3.4.5. Compatibilidad de polvos y resistencia de los comprimidos	46
3.5. Relación entre las propiedades del material y la resistencia del comprimido.	49
3.5.2. Compactación de partículas sólidas.	49
3.5.3. Compactación de gránulos	51
3.5.4. Problemas de resistencia mecánica.	53
3.6. Compresión directa.	57

Capítulo 4. Parte Experimental	59
4.1 Equipo y Material de laboratorio	60
4.2 Descripción del plan experimental de mezcla placebo	61
4.2.1 Primera etapa	64
4.3 Descripción del plan experimental de mezcla con acetaminofén	64
4.3.1 Segunda etapa	64
4.3.2 Preparación de la mezcla para compresión del lote con principio activo	64
4.4 Evaluación de las propiedades reológicas de la mezcla.	67
4.5 Evaluaciones a comprimidos.	69
Capítulo 5. Resultados y discusión	72
5.1 Resultados reológicos de tabletas placebo.	73
5.2. Pruebas farmacotécnicas a comprimidos placebo	77
5.3. Resultados reológicos de tabletas con acetaminofén	85
5.4. Pruebas farmacotécnicas a comprimidos con acetaminofén	87
Capítulo 6. Conclusiones	91
6.1. Conclusión	92
6.2. Conclusión general	92
6.3. Bibliografía	93
6.4. Anexo	94

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	PAGINA
Ingrediente Activo Farmacéutico (API)	3
Hidroxipropil Metilcelulosa (HPMC)	6
Hidroxipropilcelulosa (HPC)	6
Polietilenglicol (PEG)	6
Polivinilpirrolidona(PVP)	6
Densidad Aparente Suelta (LBD)	14
No Mas de (NMT)	14
Croscarmelosa Sodica (ACDISOL)	61
Estearil Fumarato Sodico (ALUBRA)	61
Administración De Fármacos y Alimentos (FDA)	68

ÍNDICE DE TABLAS	PAGINA
Tabla 1 Ventajas y desventajas de los comprimidos	3
Tabla 2 Diluyentes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos	5
Tabla 3 Aglutinantes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos	6
Tabla 4 Desintegrantes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos	7
Tabla 5 Lubricantes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos	8
Tabla 6 Deslizantes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos	8
Tabla 7 Usos de Celulosa Microcristalina	10
Tabla 8 Usos De Croscarmelosa Sódica	12
Tabla 9 Especificaciones de Avicel DG	14
Tabla 10 Ventajas del producto	15
Tabla 11 Usos de propiedades de ALUBRA	15
Tabla 12 Ventajas y desventajas de la Granulación Húmeda	29
Tabla 13 Ventajas y desventajas de la granulación en Seco	30
Tabla 14 Etapas de los diferentes métodos de manufactura para Tabletas	33
Tabla 15 Mecanismos predominantes de compresión de partículas densas y gránulos	40
Tabla 16 Parámetros usados para describir los procesos y descompresión	40
Tabla 17 Ventajas y desventajas de los distintos mecanismos de compresión	50
Tabla 18 Algunas Causas del Decapado	54
Tabla 19 Ventajas y desventajas de la compresión directa	58
Tabla 20 Formulación de las Tabletas Placebo	61
Tabla 21 Formulación de las Tabletas con Acetaminofén	64
Tabla 22 Criterio de aceptación Ángulo de Reposo	73
Tabla 23 Criterio de aceptación Índice de Hausner	75
Tabla 24 Criterio de aceptación Índice de Carr	76
Tabla 25 Especificación Estadística de la prueba de Dureza	77
Tabla 26 Especificación Estadística de la prueba de Compactabilidad	78
Tabla 27 Especificación Estadística de la prueba de Resistencia a la Ruptura	80
Tabla 28 Especificación Estadística de la prueba de Friabilidad	81
Tabla 29 Especificación Estadística de la prueba de Dureza	82
Tabla 30 Especificación Estadística de la prueba de Resistencia a la Ruptura	87
Tabla 31 Especificación Estadística de la prueba de Friabilidad	88
Tabla 32 Especificación Estadística de la prueba de Espesor	89
Tabla 33 Reología de la mezcla de Lote Placebo	90
Tabla 34 Reología de la mezcla Slugging de Lote Placebo	94
Tabla 35 Reología de Lote con Acetaminofén	94
Tabla 36 Uniformidad de peso (mg)	95
Tabla 37 Reología de Lote con Acetaminofén	96
Tabla 38 Resistencia a la ruptura (Mpa)	97
Tabla 39 Dureza (kP)	98
Tabla 40 Diámetro (mm)	99
Tabla 41 Espesor (mm)	100
Tabla 42 Espesor central (mm)	101
Tabla 43 Tiempo de desintegración (seg)	102
Tabla 44 Reología de Lote con Acetaminofén.	102
Tabla 45 Reología de Lote con Acetaminofén	103
Tabla 46 Uniformidad de peso compresión directa (mg)	103
Tabla 47 Uniformidad de peso slugging (mg)	103
Tabla 48 Dureza (mm) compresión directa	104
Tabla 49 Dureza (mm) slugging	104

Tabla 50 Espesor (mm) compresión directa	104
Tabla 51 Espesor (mm) slugging	105
Tabla 52 Resistencia a la ruptura (Mpa) compresión directa	105
Tabla 53 Resistencia a la ruptura (Mpa) slugging	106
Tabla 54 Diámetro (mm) compresión directa	106
Tabla 55 Diámetro (mm) slugging	107
Tabla 56 Espesor central (mm) compresión directa	107
Tabla 57 Espesor central (mm) slugging	107

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	PAGINA
Ilustración 1. Acetaminofén	9
Ilustración 2. Celulosa Microcristalina	10
Ilustración 3. Croscarmelosa Sódica	12
Ilustración 4. Estearil Fumarato Sódico	15
Ilustración 5. Esquema ilustrativo de la granulación como medio para prevenir la segregación	17
Ilustración 6. Distribución del agua entre las partículas de un gránulo durante la formación y secado.	20
Ilustración 7. Mecanismos de crecimiento esférico durante la granulación	23
Ilustración 8. Mezclador planetario para amasado húmedo	25
Ilustración 9. Granulador oscilante	25
Ilustración 10. Compactador de Rodillos	31
Ilustración 11. Tableteadora de Punzón único	36
Ilustración 12. Representación esquemática de la deformación elástica y plástica de las partículas durante la compresión.	38
Ilustración 13. Diagrama esquemático de los pasos implicados en la formación de comprimidos con una prensa rotatoria	41
Ilustración 14. Relación entre la fuerza y el desplazamiento del punzón superior durante la compresión y descompresión de un polvo	42
Ilustración 15. Señales de fuerza-tiempo (de los punzones y matriz) durante la compresión uniaxial del polvo	43
Ilustración 16. Diagrama esquemático de las fuerzas del punzón y de la pared de la matriz implicadas en la compresión uniaxial del polvo en una matriz cilíndrica.	44
Ilustración 17. Distribución de la presión de compresión (en MPa) durante la compresión del polvo uniaxial.	45
Ilustración 18. Defectos de los comprimidos conocidos como decajado	46
Ilustración 19. Representación gráfica de la relación entre la resistencia a la tensión de un comprimido y la presión de compactación	47
Ilustración 20. Resistencia a la tensión de los comprimidos	52
Ilustración 21. Procedimiento de Operación a la Mezcla Placebo	63
Ilustración 22. Procedimiento de Operación a la Mezcla con Acetaminofén	66
Ilustración 23. Ángulo de Reposo de Lote Placebo	73
Ilustración 24. Índice de Hausner de Lote Placebo	75
Ilustración 25. Índice de Carr de Lote Placebo	76
Ilustración 26. Dureza de Lote Placebo	77
Ilustración 27. Perfil de Compactabilidad de Lote Placebo	78
Ilustración 28. Pendientes de compactabilidad	79
Ilustración 29. Resistencia a la ruptura de Lote Placebo	80
Ilustración 30. Friabilidad de Lote Placebo	82
Ilustración 31. Desintegración de Lote Placebo	83
Ilustración 32. Ángulo de Reposo de Lote con Acetaminofén	85
Ilustración 33. Índice de Hausner de Lote con Acetaminofén	86
Ilustración 34. Índice de Carr de Lote con Acetaminofén	86
Ilustración 35. Dureza de Lote con Acetaminofén	87
Ilustración 36. Resistencia a la Ruptura de Lote con Acetaminofén	88
Ilustración 37. Friabilidad de Lote con Acetaminofén	89
Ilustración 38. Espesor de Lote con Acetaminofén	90

# **Capítulo 1. Tabletas.**

## **1.1. Introducción.**

### **Comprimido**

Un comprimido o tableta es una forma farmacéutica sólida de dosificación unitaria que contiene sustancias medicinales o principios activos con alguna actividad farmacológica con o sin excipientes cuyo método de fabricación es por compresión. (Lieberman. y Lachman, 1990).

Un comprimido o tableta es un preparado sólido que contiene el o los principios activos y aditivos, generalmente en forma discoide, ranurados y de tamaño variado; obtenido por compresión de polvos o gránulos. Existen variedad de tabletas tales como: efervescentes, sublinguales, de acción y liberación prolongada, vaginales, multicapa y masticables. NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica. Publicada en 2008.

Los comprimidos deben de tener un número de estándares químicos, físicos y biológicos a cumplir para que se consideren de calidad y biodisponibles.

Los comprimidos deben tener cualidades como:

1. Ser suficientemente fuertes y resistentes a los choques y a la abrasión durante la fabricación durante su acondicionamiento y durante su uso. Estas características son medidas por dos pruebas, dureza (resistencia a la ruptura) y friabilidad (abrasión).
2. Ser uniformes en su contenido y de peso uniforme. Esto es medido por la prueba de variación de peso y de uniformidad de contenido del principio activo.
3. El principio activo en el comprimido debe de ser de acceso inmediato (biodisponible).
4. Ser elegantes en su aspecto.
5. Los comprimidos deben conservar todos los atributos funcionales, que incluyen estabilidad y eficacia del principio activo. (Lieberman. y Lachman, 1990).

Las ventajas y desventajas de los comprimidos se mencionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los comprimidos Lieberman, y Lachman, 1990

VENTAJAS	DESVENTAJAS
La fabricación a gran escala es factible en comparación con otras formas de dosificación. Por lo tanto, los costos se pueden reducir.	Es difícil convertir una alta dosis de un Ingrediente Activo Farmacéutico (API), con índice de compresibilidad bajo en una tableta de tamaño adecuado para el uso humano.
Precisión de la dosis, ya que la tableta es un sólido de dosis única.	Difícil formular un fármaco con pobre humectabilidad, lo que conlleva a una lentitud de la disolución en una tableta.
Se puede realizar un perfil de liberación.	Inicio de acción lento, en comparación con parenterales, líquidos orales y cápsulas.
Largo tiempo de caducidad y un mínimo crecimiento microbiano, debido a menor contenido de humedad.	Difícil administración para los niños, enfermos terminales y pacientes geriátricos.
No es una forma de dosificación estéril, por lo que estrictas condiciones ambientales no son necesarias en el área de comprimidos.	Los pacientes sometidos a radioterapia no se les pueden administrar las tabletas ya que dicho tratamiento induce el vómito y por lo tanto, no se asegura una dosificación completa.
Facilidad de embalaje (blíster o tira) y facilidad de manejo como forma de dosificación.	
Fácil transporte a granel. Un abastecimiento de suministros de emergencia puede ser transportado por los pacientes.	
Propiedades organolépticas (sabor, apariencia y olor) pueden ser mejorados por el recubrimiento de la tableta.	
Es fácil la identificación del producto por marcas hechas en ellas con la ayuda de los punzones y color con tinta comestible.	
Los diferentes tipos de comprimidos están disponibles como bucal, flotante, efervescente, dispersable, masticable, etc.	
En la composición de la dosis en formas parenterales, un médico o una enfermera no son necesarios para la administración. Es decir, la libre administración es posible.	
En comparación con las cápsulas, los comprimidos son más a pruebas de manipulaciones.	

#### Operaciones unitarias para la fabricación de Tabletas

Las propiedades de una tableta son afectadas por la formulación y el método de manufactura y entre estos dos factores existe un alto grado de interrelación. Una formulación adecuada es crítica para la manufactura de tabletas satisfactorias. Sin embargo, la formulación se debe diseñar de acuerdo a las necesidades, ventajas y limitaciones del método de manufactura y equipo usado.

Las operaciones unitarias involucradas en la manufactura de tabletas son: el mezclado sólido-sólido, mezclado sólido-líquido, reducción del tamaño, secado y compactación.

La selección de los componentes de la formulación y del equipo se hace para optimizar la eficiencia de la operación unitaria involucrada. Generalmente, es necesario usar equipo disponible en la planta

de producción y la formulación debe adoptarse al proceso y equipo disponible. Algunas otras consideraciones deben ser señaladas ya que la manufactura de las tabletas involucra el procesamiento de polvos, es necesario un alto control de la temperatura y humedad del área de trabajo. El aire acondicionado normal puede proporcionar el ambiente necesario en la mayoría de los casos. Sin embargo, con algunos productos (fármacos, activos) la humedad debe controlarse a niveles bajos.

Existe también un alto potencial de contaminación cruzada entre productos en el procesamiento de polvos. Por lo tanto, el diseño del área así como los procedimientos de trabajo deben de estar diseñados adecuadamente para este propósito, los operadores que trabajan en el área deben protegerse del polvo de activos potentes y de otros polvos así como vapores de disolventes. (Lieberman y Lachman, 1990).

## **1.2. Formulación de comprimidos. Excipientes y sus funcionalidades.**

La formulación de un comprimido contiene varios excipientes, además de los ingredientes activos. Cada excipiente se selecciona para satisfacer las necesidades de procesabilidad y uso del producto. Los principales tipos de excipientes utilizados son rellenos o diluyentes, aglutinantes, agentes desintegrantes y lubricantes, que están presentes en casi todas las formulaciones de comprimidos. Otros excipientes pueden ser necesarios para los propósitos en concreto. Los colores se añaden a una gran proporción de comprimidos para proporcionar un aspecto característico y también para mejorar la garantía de calidad minimizando los cambios de producto confusión durante las etapas durante el proceso de fabricación. Deslizantes y antiadherentes son necesarios en algunas formulaciones. Los edulcorantes y sabores se necesitan en tabletas masticables. (Lieberman. y Lachman, 1990).

### **Formulación**

Los ingredientes típicos para una formulación son:

#### **Principio activo:**

Dícese de una sustancia o mezcla de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico específico o que, sin poseer actividad, al ser administrados al organismo la adquieren, como es el caso de los profármacos. El término fármaco se utiliza como sinónimo de ingrediente activo. NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica. Publicada en 2008..

#### **Excipientes:**

Son sólidos que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, tiene actividad farmacológica nula. Se emplea a fin de dotar a dicha forma farmacéutica de aquellas características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos. En la medida en la que los excipientes afectan la liberación del principio activo, ellos pueden afectar la actividad farmacológica del producto medicamentoso a través de cambios en su biodisponibilidad. NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica. Publicada en 2008..

Pueden ser derivados químicos inertes, exentos de una actividad farmacológica que funcionan como Diluyente-Aglutinante, Desintegrante, Lubricante, Deslizante y Antiadherente. (Lieberman. y Lachman, 1990).

### 1.3. Diluyente-aglutinante.

Son excipientes que poseen la capacidad para diluir la cantidad de activo y para que la tableta producida sea de un tamaño adecuado para ser manipulado. También se espera que dichos excipientes sean capaces de “englobar” el activo en tabletas lo suficientemente fuertes para resistir procesos y manipulación adicional y sin embargo, normalmente se deben desintegrar lo suficientemente rápido en contacto con el fluido gastrointestinal para posteriormente poner el activo en la solución. Algunos de estos ejemplos de estos tipos de excipientes son: almidón, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, etc. (Amador, 1995).

En la Tabla 2 se mencionan los diluyentes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos.

El primer criterio para elegir un diluyente –aglutinante es su compactabilidad con los otros componentes de la tableta. El segundo criterio es que debe de impartir la suficiente cohesión al polvo para permitir un proceso normal (calibración, lubricación y empaque). Permitir a la tableta desintegrarse y al principio activo disolverse después de su ingestión. Liberando a los ingredientes activos para su absorción. (Lieberman. y Lachman, 1990).

Tabla 2. Diluyentes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos. (Teng ,2009).

Diluyente	Comentarios
Celulosa Microcristalina	Muchos grados disponibles Selección basada en la fluidez deseada, densidad y / o compactibilidad.
Celulosa Microcristalina Silificada	Contiene restos de Celulosa Microcristalina, tiene una fluidez mucho mayor que la Celulosa Microcristalina ordinaria.
Almidón	Almidón 1500
CaHPO <sub>4</sub>	Formas anhidras y dihidrato Muchos grados disponibles
Lactosa	Formas anhidra como monohidratada Sensible a la reacción de Maillard
Manitol	Una buena alternativa para personas intolerantes a la lactosa.
Sorbitol	Un isómero óptico del manitol Higroscópico a una humedad superior al 65%
Sacarosa	No muy popular en casos de diabetes
Dextrosa	Formas anhidras e hidratadas

#### 1.4. Aglutinante.

El aglutinante es fundamental para la uniformidad de tamaño de partícula del granulo, y la adecuada dureza de este, facilidad de compresión y calidad general de la tableta. Los aglutinantes generalmente son azucares o materiales poliméricos. (Amador, 1995).

En la Tabla 3 se mencionan los aglutinantes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos.

La función del aglutinante es aglomerar fármacos y excipientes para formar mejores gránulos con una densidad adecuada, distribución de tamaño de partícula, la fuerza, y con friabilidad aceptable en los comprimidos. Teng Y.2009.pag 1-4

Tabla 3. Aglutinantes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos. (Teng, 2009).

Aglutinante	Comentarios
Polivinilpirrolidona(PVP)	Tiende a la reacción de oxidación
Derivados de Celulosa	Metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC)
Polietilenglicol (PEG)	Tiende a la reacción de oxidación
Carbopol	Producir tabletas con excelente dureza y baja friabilidad

## 1.5. Desintegrante.

El Desintegrante en una formulación para tabletas debe ser considerado como un agente dispersante del compacto. Idealmente debe causar que la tableta se destruya no solo en los gránulos a partir de los cuales fue comprimida, sino también en las partículas de polvo a partir de las cuales la granulación fue preparada. La función del desintegrante es, en efecto, contrarrestar la acción del aglutinante y las fuerzas físicas de compresión necesarias para formar la tableta. (Amador, 1995).

En la Tabla 4 se mencionan los desintegrantes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos.

Su acción consiste en:

**Absorción de agua:** Por el fenómeno de capilaridad.

**Hinchamiento:** Es la absorción de agua y este mecanismo primario provoca la desintegración.

**Fuerza de repulsión partícula-partícula:** Se fundamenta en la repulsión de las partículas debida en las constantes dieléctricas de los desintegrantes.

**Calor de sorción o humedecimiento:** Algunos desintegrantes tienen propiedades exotérmicas cuando se humedecen y se hinchan, es la causa de la capilaridad resultante del estrés y la expansión del aire. (García, 1998)

Tabla 4. Desintegrantes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos. (Teng, 2009)

<b>Desintegrante</b>	<b>Comentarios</b>
Croscarmelosa de sodio	Nombre comercial: Ac-Di-Sol, Los derivados de celulosa
Crospovidona	Nombre comercial: Polyplasdone XL reticulado Polivinilpirrolidona
Glicolato sódico de almidón	Nombre comercial: Explotab, Primojel
Alginato	No es compatible con agentes oxidantes fuertes
El almidón pregelatinizado y almidón	Normalmente se utiliza en 5-20% del peso del comprimido

### 1.6. Lubricante.

Son empleados para reducir la fricción entre las piezas metálicas del punzón y la matriz de la tableteadora durante la compresión y la eyección con la cual se previene la adhesión del compacto en el interior de la matriz. (Lieberman. y Lachman, 1990).

En la Tabla 5 se mencionan los lubricantes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos.

Son clasificados según su solubilidad: los insolubles en agua son estearato de magnesio, ácido esteárico, talco y ceras; los solubles en agua son ácido bórico, clorhidrato de sodio y lauril sulfato de magnesio.

Los lubricantes solubles en agua son generalmente empleados para comprimidos efervescentes.

Tabla 5. Lubricantes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos. (Teng, 2009).

Lubricante	Comentarios
Ácido esteárico	Ácido esteárico y derivados
Sales de ácido esteárico	Magnesio, sales de calcio, Estearil fumarato de sodio
Talco	Posibles cantidades de hierro residual
Glicoles de polietileno (PEG) surfactante	PEG de alto peso molecular por ejemplo, laurilsulfato de sodio
Compritol	glicerilbehenato
Alubra	Propiedades Hidrofilicas

### Deslizantes

Los deslizantes se añaden para mejorar la fluidez del polvo. Actúan como bolitas rodantes para reducir la fricción entre las partículas. El dióxido de silicio es el lubricante más comúnmente utilizado. Para fármacos de bajas dosis, el dióxido de silicio también puede ayudar a mejorar la uniformidad de contenido mediante la adsorción del fármaco a las superficies de dióxido de silicio. (Teng, 2009). En la Tabla 6 se mencionan los deslizantes comúnmente usados en la fabricación de comprimidos.

Tabla 6. Deslizantes comúnmente usados.

DESLIZANTES	COMENTARIOS
Dióxido de silicio y sus derivados	Típicamente concentración de 0.1–3%
Talco	Típicamente concentración de 5%
Almidón de maíz	Típicamente concentración de 5–10%

## 1.7. Propiedades de las Materias primas utilizadas

### Acetaminofén

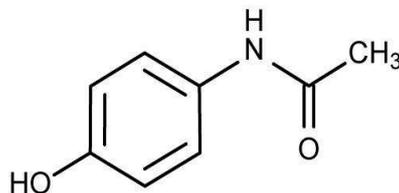


Ilustración 1. (<http://www.usedthermaloxidizers.com/>, 2012).

Propiedades: Son cristales blancos de sabor amargo.

Solubilidad: En medio acuoso tiene una solubilidad de 14 mg/ml incrementándose alrededor de 100 a 142 mg/ml en etano. (THE INDEX MERK. 2001).

Consideraciones Generales de Estabilidad: En presentación de dosis oral se almacena en contenedores cerrados y en presentación de supositorios se almacena en contenedores sellados y en cuartos con control de temperatura. El acetaminofén presenta una estabilidad en solución acuosa, utilizando un pH entre 5 y 7 hasta por 22 años. (Stability of Acompounded Formulations, 2000).

El Acetaminofén es principalmente usado por sus propiedades analgésicas. Usualmente, este es formulado en tabletas que contienen de 300 a 500 mg de activo. Sin embargo, el paracetamol es un ejemplo que exhibe pobres propiedades de flujo y pobre capacidad de compresión. (Fachaux, 1995).

El Acetaminofén es un fármaco caracterizado por ser de dosis alta, de pobres propiedades de flujo y compactabilidad. Este principio activo es un sólido farmacéutico que produce tabletas poco resistentes y que muestran laminado. Durante la compactación del acetaminofén fragmenta interesantemente. Un gran número de puntos de contacto son creados, junto con propiedades muy débiles de unión, tal como, las fuerzas de Van der Waals. Se ha reportado que el responsable del rompimiento de las uniones interparticulares que generan laminación en las tabletas es un comportamiento de recuperación elástica. Así, se ha llegado a la conclusión de que el acetaminofén, ya sea en forma de material sólido o en su forma directamente comprimible, presenta pobres propiedades de compresión debido a su alta recuperación elástica. (Bolhius, 1996).

Ahora bien, las propiedades de compresión del Acetaminofén pueden ser mejoradas por la adición de un aglutinante que lo recubre de manera seca o húmeda, el cual modifica sus características plásticas y elásticas. La función del aglutinante es la de formar uniones más fuertes entre las partículas en la tableta. Dichas uniones pueden ser suficientemente fuertes para permitir la relajación de la fuerza de tensión y la recuperación elástica ocurra sin llegar el rompimiento.

## Celulosa Microcristalina

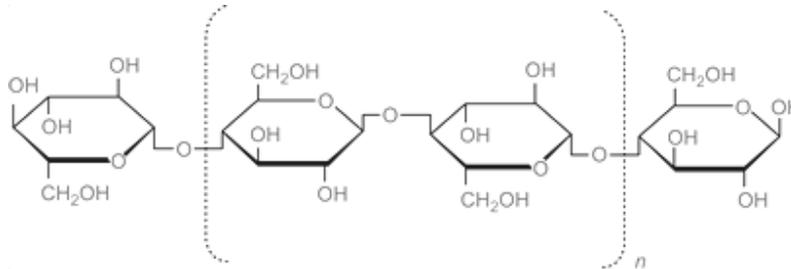


Ilustración 2. (<https://www.medicinescomplete.com/>, 2012).

### Formula empírica y peso molecular

$(C_6H_{10}O_5)_n$  Donde  $n = 200$   $PM=36000$

### Categoría funcional

Adsorbente, agente suspendedor: diluyente en capsulas y tabletas: desintegrante en tabletas. En la Tabla 7 se mencionan los usos de Celulosa Microcristalina

### Aplicación farmacéutica

La Celulosa Microcristalina es ampliamente usada en farmacia, primero como diluyente/aglutinante en la formulación de tabletas orales y capsulas, usado en la granulación húmeda y proceso de compresión directa.

La Celulosa Microcristalina puede ser útil como lubricante y desintegrante, y también en el sector cosmético y alimentario.

Tabla 7. Usos de Celulosa Microcristalina

USO	CONCENTRACION (%)
Adsorbente	20-90
Antiadherente	5-20
Diluyente/Aglutinante en Capsula	20-90
Desintegrante en Tabletás	5-15
Aglutinante/Diluyente en Tabletás	20-90

### Descripción

La Celulosa Microcristalina es una celulosa parcialmente despolimerizada, consistente en un polvo cristalino no fibroso compuesto por partículas porosas, blanco e inodoro e insípido, disponible en diferentes grados de tamaño de partícula y grados de humedad estas tienen diferentes propiedades y aplicaciones. HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2000.

**Aerosil** FMC®

**USP (Dióxido de Silicio Coloidal)**

**Sinónimos:** Aerosil ®; Cab-O-Sil; Dióxido de Silicón Coloidal, Silica Humeante, Silica Anhidra, Dióxido de Silicón Humeante.

**Formula Empírica y Estructural:** SiO<sub>2</sub>. PM 60.08

**Categoría Funcional:** Absorbente, Agente aglutinante, desintegrante y aumenta la viscosidad.

**Aplicación farmacéutica**

Tiene un tamaño de partícula pequeño y por lo tanto una gran área superficial; tiene características de flujo aceptables y su propiedad de expansión, mejora el flujo en materiales secos como en tabletas.

El Dióxido de Silicio Coloidal es usado en algunas veces para la fabricación de tabletas (desintegrantes) y absorbente en líquidos y supositorios.

Densidad (bulto): 0.029-0.042 g/cm<sup>3</sup>

Área Superficial: 50-380 m<sup>2</sup>/g (por isoterma de BET).

Existen diferentes grados comerciales de Dióxido de Silicio Coloidal disponibles, las cuales son producidas al cambiar el exceso de la manufactura.

**Condiciones de almacenamiento**

El dióxido de silicio coloidal es higroscópico adsorbiendo grandes cantidades de agua sin provocar una disolución.

El poder del Dióxido de Silicio Coloidal puede mantenerse si se almacena en un contenedor bien cerrado.

Algunos grados del Dióxido de Silicio Coloidal tienen características hidrófobas lo cual generalmente disminuye su higroscopicidad. (Handbook of pharmaceutical Excipients, 2000).

## USP (Croscarmelosa Sódica) FMC®

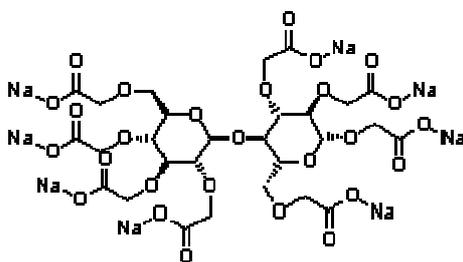


Ilustración 3. (<http://faculty.missouri.edu/>, 2012).

**Sinónimos:** Ac-Di-Sol; Reticulado de Carboximetilcelulosa Sódica; *Explocel*; Goma modificada de celulosa; Nymcel ZSX; Pharmacel XL; Primelose; Solutab; Vivasol.

**Categoría Funcional:** Desintegrante en Capsulas y Tabletas. En la Tabla 8 se mencionan los usos de Croscarmelosa Sódica.

### Aplicación farmacéutica

La Croscarmelosa Sódica es usada en formulaciones farmacéuticas orales, como desintegrante en capsulas, tabletas y gránulos.

En la formulación de tabletas, la Croscarmelosa Sódica puede ser usada para el proceso de compresión directa y granulación húmeda. Cuando es usada en la granulación húmeda, la Croscarmelosa Sódica puede ser añadida en la etapa húmeda y seca del proceso (intra y extragranular) de modo que la capacidad de capilaridad y la hinchazón del desintegrante es mejor utilizado.

La Croscarmelosa Sódica puede se usa como desintegrante en tabletas hasta 5 % w/w, aunque normalmente se usa 2 % w/w en la preparación de tabletas por compresión directa y 3 % w/w en preparación de tabletas por el proceso de granulación húmeda.

**Tabla 8. Usos De Croscarmelosa Sódica.**

USO	CONCENTRACION (%)
Desintegrante en Capsulas	10-25
Desintegrante en tabletas	0.5-5.0

Densidad Aparente: 0.529 g/cm<sup>3</sup>

Área Superficial: 0.81-0.83 m<sup>2</sup>/g (por isoterma de BET).

### Condiciones de almacenamiento

Se considera que la Croscarmelosa Sódica es un material higroscópico estable. Un modelo de formulación de tabletas preparado por compresión de tabletas, con Croscarmelosa Sódica como desintegrante, no muestra diferencias significativas después de almacenar a 30° C por 14 meses. La Croscarmelosa Sódica puede ser almacenada en un lugar fresco y seco. Handbook of pharmaceutical Excipients

2000.

**Avicel DG<sup>®</sup> FMC<sup>®</sup>** (coprocesado de celulosa microcristalina y de fosfato dibásico de calcio anhidro). Avicel DG se produce como un polvo blanco, inodoro que contiene 75% de celulosa microcristalina y 25% de fosfato dibásico de calcio anhidro. La dispersión húmeda y aspersión de secado de celulosa microcristalina y de fosfato dibásico de calcio anhidro resulta en una combinación física íntima, que no puede lograrse mediante mezclado en seco tradicional.

El uso de Avicel DG mejora el rendimiento de recompactabilidad significativamente. Se reducen los costos al minimizar pasos en el proceso de producción. En la Tabla 9 se mencionan las especificaciones de Avicel DG.

Avicel DG ofrece buenas características de flujo, una compactabilidad de alta calidad inicial, necesaria para la producción de cintas de sólidos, y recompactabilidad excelente, resultando en el rendimiento mejorado y un menor número de comprimidos rechazados.

Estas características se traducirán en mejores rendimientos y el ahorro:

- Aumento de la dureza de la tableta
- Eliminación del tiempo de pesaje y mezcla de medidas
- Reducción de rechazos debido a la calidad mejorada tableta

Avicel DG demuestra una clara mejora respecto mezclas físicas de los excipientes

Avicel DG aglutinante exhibe recompactabilidad mejorada y mayor resistencia a la tensión en comparación con cualquiera de MCC o las mezclas físicas de MCC y lactosa, o MCC y fosfato dicálcico.

Especificaciones del producto

Avicel DG (aglutinante de granulación en seco)

[75% celulosa microcristalina NF, Ph.Eur., JP]

[25% fosfato de calcio dibásico anhidro USP, FCC, Ph.Eur., JP]

**Tabla 9. Especificaciones de Avicel DG**

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN
Pérdida por secado %	NMT 5.0
pH	5,5 a 7,5
Fracción de tamiz %	2 a 35
Densidad Aparente Suelta (LBD), g/cc	0,25 a 0,40
Ensayo de DCP, %	% 21 a 29
Prueba A, Identificación de Ca <sup>2+</sup>	Aprobada
Prueba B, Identificación de PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	Aprobada
ID de prueba C, Celulosa	Aprobada
ID de prueba D, grado de polimerización	Aprobada
Los metales pesados, %	No Mas de (NMT) 0.01
Sustancias solubles en agua, mg/5g	No Mas de (NMT) 20,0
Sustancias solubles en éter, mg/10g	No Mas de (NMT) 5,
sustancias solubles en éter, %	No Mas de (NMT) 0.050
<b>LOS LÍMITES MICROBIANOS</b>	
Microbios aerobios Totales, cantidad/g	No Mas de (NMT) 1000
levadura y el moho Totales, cantidad/g	No Mas de (NMT) 100
Pseudomonas aeruginosa	Ninguna presente en una muestra de 10g
Escherichia coli	Ninguna presente en una muestra de 10g
Staphylococcus aureus	Ninguna presente en una muestra de 10g
Especies de Salmonella	Ninguna presente en una muestra de 10g

**ALUBRA** (Estearilfumarato sódico) FMC®

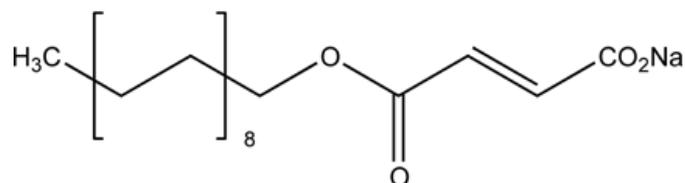


Ilustración 4. <https://orchid.medicinescomplete.com/mc/excipients>

La química de Alubra <sup>TM</sup> Estearilfumarato sódico es único en la promoción de humectabilidad mejorada de la tableta mientras se sigue permitiendo la formulación de alta lubricidad, especialmente a velocidades más altas de comprimidos. En virtud de las temperaturas muy altas que resultan, Alubra <sup>TM</sup> permite fuerzas de compresión altas en tiempos prolongados de compresión. Los resultados del ensayo indican que Alubra <sup>TM</sup> es igual a estearato de magnesio cuando se trata de fuerzas de expulsión. En la Tabla 10 se mencionan las ventajas del producto Alubra y en la Tabla 11 se mencionan los usos de propiedades de ALUBRA

**Tabla 10. Ventajas del producto**

<b>En comparación con el estearato de magnesio lubricante utilizado, Alubra <sup>TM</sup> ofrece:</b>
- Mejora la disolución
- Compatibilidad con una amplia gama de Ingrediente Activo Farmacéutico (API)
- Flexibilidad en la mezcla
- Mejora de la capacidad de compactación
- El rendimiento de lubricaciones similares
- Mejor calidad de tabletas

**Tabla 11. Usos de propiedades de ALUBRA**

<b>Formula Molecular</b>	C22H39NaO4
<b>Peso Molecular</b>	390.53
<b>Punto de fusión</b>	220-240°C
<b>% recomendado</b>	0.5-2.0% de la Formulación
<b>Nombre Químico</b>	2-Butenedioico acidiconoctadecilester, sal sódica
<b>Acidez</b>	pH 8.3 (5% en medio acuoso a 90°C)
<b>Solubilidad</b>	Prácticamente insoluble en Acetona Prácticamente insoluble en etanol Ligeramente soluble en metanol Agua 1:5 a 90°C, 1:20,000 a 25°C
<b>Densidad Aparente</b>	0.3 a 0.5 g/cc
<b>Densidad Consolidada</b>	0.4 a 0.6 g/cc
<b>Área superficial específica BET</b>	2.0 a 4.0 m <sup>2</sup> /g
<b>EINECS #</b>	223-781-1
<b>CID #</b>	23665634
<b>CAS No.</b>	4070-80-8

# **Capítulo 2. Granulación**

### 2.1.1. Introducción.

La granulación es el proceso por el cual las partículas primarias de polvo se preparan para adherirse y formar estructuras mayores con múltiples partículas, que se conocen como gránulos. Los gránulos farmacéuticos tienen habitualmente un intervalo de tamaño entre 0.2 y 4 mm, dependiendo de su uso futuro. En la mayoría de los casos, el proceso tiene lugar durante la fabricación de comprimidos o cápsulas, donde los gránulos se elaboran como un producto intermedio y tienen un tamaño normal entre 0.2 y 0.5 mm, aunque se usan gránulos de mayor tamaño como formas posológicas. (Aulton, 2002)

Las razones por las que a menudo es necesario efectuar una granulación son las siguientes:

1. Prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvo.
2. Mejorar las propiedades de deslizamiento de la mezcla.
3. Mejorar las características de compactación de la mezcla.

### 2.1.2. Prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvo.

La segregación (o desmezclado) se debe principalmente a las diferencias de tamaño o densidad de los componentes de la mezcla, concentrándose las partículas más pequeñas o más densas en la base del envase y las más grandes o menos densas por encima de ellas. Una granulación ideal contendrá todos los componentes de la mezcla en la proporción correcta dentro de cada gránulo y no se producirá la segregación de los componentes (FIGURA 1).

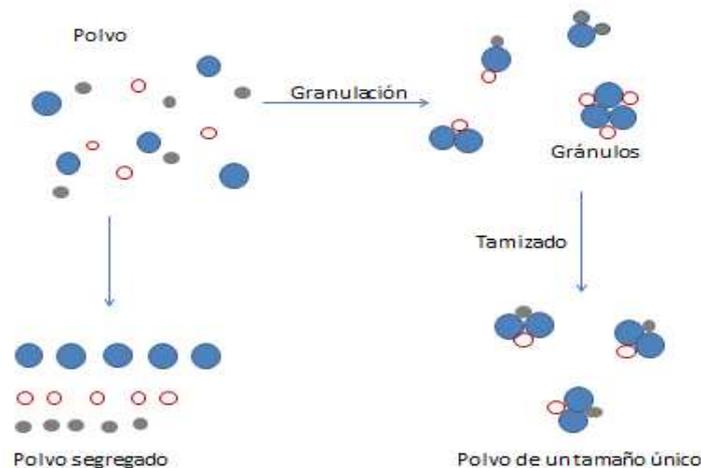


Ilustración 5. Esquema ilustrativo de la granulación como medio para prevenir la segregación. (Aulton, 2002)

También es importante controlar la distribución del tamaño de partículas de los gránulos porque, aunque los componentes no se puedan segregar por separado, si la distribución de tamaño de los gránulos es amplia, se pueden segregar. Si esto sucede en las tolvas de las tableteadoras, se obtendrá un producto con grandes variaciones de peso porque estas máquinas se llenan por volumen y no por peso; si las diferentes regiones de la tolva contienen gránulos de distinto tamaño (y por tanto, de diferente densidad), un volumen dado de cada región contendrá gránulos de pesos diferentes, lo que provocará una distribución inaceptable del contenido del fármaco dentro del lote de producto terminado, aunque el fármaco se distribuya homogéneamente, en peso, en todos los gránulos.

#### **2.1.3. Mejorar las propiedades de deslizamiento de la mezcla.**

Debido a su pequeño tamaño, a su forma irregular o a las características de superficie, muchos polvos son cohesivos y no se deslizan bien. A menudo, un deslizamiento malo dará lugar a una variación amplia de peso dentro del producto final, debido al llenado variable de las matrices, entre otras causas. Los gránulos producidos a partir de un sistema cohesivo de este tipo serán de mayor tamaño y con un diámetro más homogéneo, ambos factores contribuyen a mejorar las propiedades de deslizamiento.

#### **2.1.4. Mejorar las características de compactación de la mezcla.**

Algunos polvos son difíciles de compactar aunque se incluya un aglutinante con propiedades altas de compresibilidad en la mezcla, los gránulos de la misma formulación se compactarán también más fácilmente y producirán comprimidos más fuertes. Este efecto se asocia a la distribución del aglutinante dentro del gránulo y depende del método utilizado para producir el gránulo.

A menudo, la migración de solutos que se produce durante la etapa de secado por pulverización que tiene lugar después de la granulación da lugar a la formación de una capa externa rica en aglutinante sobre los gránulos. A su vez, esto provoca una unión directa entre el aglutinante de cada gránulo, lo que ayuda a la consolidación de los materiales de unión más débil.

#### **2.1.5. Otras razones.**

Otras razones que pueden obligar a la granulación del material son:

1. La granulación de los materiales tóxicos reducirá el riesgo que se asocia a la generación de polvo tóxico que puede surgir cuando se manipula el polvo. Se deben tomar las precauciones adecuadas para garantizar que este polvo no constituye un peligro durante el proceso de granulación. Por tanto, los gránulos no deben ser friables y tendrán una fuerza mecánica adecuada.
2. Los materiales que son ligeramente higroscópicos pueden adherirse para formar una pasta si se almacenan en forma de polvo. La granulación puede reducir este problema, ya que los gránulos podrán absorber parte de la humedad mientras mantienen su fluidez debido a su tamaño.
3. Los gránulos, al ser más densos que la mezcla de polvo original, ocupan menos volumen por unidad de peso. Por tanto, son más cómodos de almacenar y transportar.

## **2.2. Mecanismos de enlace entre partículas.**

### **Mecanismos de enlace.**

Para formar los gránulos se deben formar enlaces entre las partículas de polvo para que se adhieran entre sí y estos enlaces deben ser lo suficientemente fuertes como para prevenir la fragmentación del gránulo en polvo durante las operaciones de manipulación sucesivas. Hay cinco mecanismos principales de unión entre las partículas:

1. Fuerzas de adhesión y cohesión en las películas de líquido inmóvil entre cada partícula individual del polvo primario.
2. Fuerzas interfaciales en películas de líquido móvil dentro de los gránulos.
3. Formación de puentes sólidos después de la evaporación del disolvente.
4. Fuerzas de atracción entre partículas sólidas.
5. Entrelazamiento mecánico. En cada grupo se han identificado distintos mecanismos; a continuación se comentan los más relevantes en relación con las granulaciones farmacéuticas.

#### ***2.2.1. Fuerzas de adhesión y cohesión en películas inmóviles.***

Si hay líquido suficiente en un polvo como para formar una capa inmóvil muy fina, habrá un descenso eficaz de la distancia entre las partículas y un aumento de la superficie de contacto entre las partículas. En consecuencia, aumentará la fuerza del enlace entre las partículas, ya que las fuerzas de atracción de Van der Waals son proporcionales al diámetro de la partícula e inversamente proporcionales al cuadrado de la distancia de separación entre ellas. Esta situación se producirá con la humedad adsorbida y explica la cohesión de los polvos ligeramente humedecidos. Aunque tales películas pueden aparecer como líquido residual después de que se hayan secado los gránulos preparados por granulación húmeda, no es probable que contribuyan significativamente a la fuerza final del gránulo. Con respecto a la granulación seca, las presiones usadas durante la granulación aumentarán la superficie de contacto entre las capas de adsorción y disminuirán la distancia entre partículas, lo que contribuirá a la fuerza final del gránulo. También pueden formarse capas inmóviles finas por soluciones de adhesivos muy viscosas, por lo que la fuerza del enlace será mayor que la producida por las películas móviles que se han comentado anteriormente. El uso de mucílago de almidón en los granulados farmacéuticos puede producir este tipo de película.

#### ***2.2.2 Fuerzas interfaciales en películas de líquidos móviles.***

Durante la granulación por vía húmeda se añade un líquido a la mezcla de polvos y se distribuirá como películas que rodean y se introducen entre las partículas. Habitualmente, se añade líquido en exceso con respecto al que sería necesario para una capa inmóvil y para producir una película móvil. Hay tres estados de distribución del agua entre las partículas, como se puede ver en la figura 2.

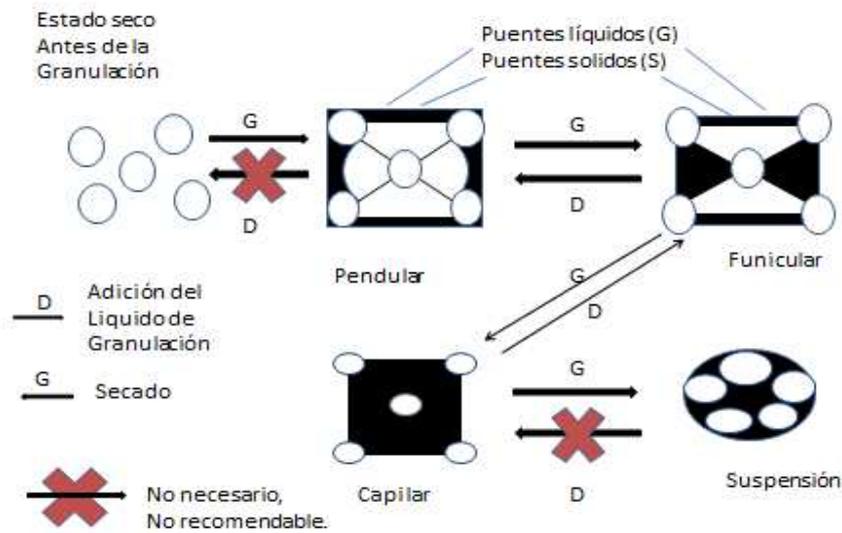


Ilustración 6. Distribución del agua entre las partículas de un gránulo durante la formación y secado. (Aulton, 2002).

Con niveles de humedad bajos, conocidos como estado pendular, las partículas se mantienen unidas con anillos de líquido que tienen forma de lente y provocan la adhesión como consecuencia de las fuerzas de tensión superficial de la superficie de contacto líquido-aire y de la presión hidrostática de aspirado que se produce en el puente líquido. Que cuando se ha desplazado todo el aire que había entre las partículas se alcanza un estado capilar y las partículas se mantienen por aspiración capilar en la superficie de contacto líquido-aire, aunque ahora se encuentra sólo en la superficie de los gránulos. El estado funicular representa un estado intermedio entre los estados pendular y capilar. La fuerza de tensión de la humedad de los gránulos aumenta unas tres veces entre el estado pendular y el funicular. Puede parecer que el estado del lecho en polvo depende del contenido total de humedad de los polvos humectados, pero el estado capilar también puede alcanzarse si disminuye la separación de las partículas. Durante el proceso de amasado que tiene lugar en una granulación húmeda, el amasado o mezclado constante del material que se encuentra originalmente en un estado pendular aumentará la densidad de la masa húmeda, disminuyendo el tamaño del poro ocupado por aire y llevará, finalmente, hasta un estado funicular o capilar sin que haya que añadir más líquido.

Este estado es importante en el proceso de granulación cuando se seca una suspensión por pulverización. En este estado, la fuerza de la gota dependerá de la tensión superficial del líquido utilizado. Estos puentes húmedos son sólo estructuras temporales en el proceso de granulación por vía húmeda, porque los gránulos húmedos acabarán secándose. Sin embargo, hay un requisito previo para la formación de puentes sólidos formados por los adhesivos presentes en el líquido o por los materiales que se disuelven en el líquido de granulación.

### **2.2.3. Puentes sólidos.** (Aulton, 2002).

Pueden formarse por:

1. Fusión parcial.
2. Endurecimiento de los aglutinantes.
3. Cristalización de las sustancias disueltas.

*Fusión parcial.* Aunque no se considera un mecanismo predominante dentro de los materiales farmacéuticos, es posible que las presiones usadas en los métodos de granulación por vía seca puedan provocar la fusión de los materiales que tengan un punto de fusión bajo en los que se desarrolla el contacto entre las partículas a altas presiones. Cuando se alivia la presión, se producirá la cristalización y unión de las partículas.

*Endurecimiento de los aglutinantes.* Éste es el mecanismo más frecuente en las granulaciones farmacéuticas por vía húmeda cuando se incluye un adhesivo en el disolvente de granulación. El líquido formará puentes líquidos, como se ha comentado anteriormente y el adhesivo se endurecerá o cristalizará cuando se seque para formar puentes sólidos que unirán las partículas. Los adhesivos, como polivinilpirrolidona, los derivados de celulosa (como carboximetilcelulosa) y el almidón pregelatinizado, actúan de este modo.

*Cristalización de sustancias disueltas.* El disolvente usado para amasar el polvo durante la granulación húmeda puede disolver parte de alguno de los componentes en polvo. Cuando se secan los gránulos se producirá la cristalización de este material y la sustancia disuelta actuará como un aglutinante que se endurece. Cualquier material soluble que se encuentre en el líquido de granulación actuará de esta forma, por ejemplo, la lactosa incorporada en los polvos secos granulados con agua. El tamaño de los cristales producidos en el puente dependerá de la velocidad de secado de los gránulos: cuanto más lento sea el tiempo de secado, mayor será el tamaño de las partículas. Por tanto, es importante que el fármaco no se disuelva en el líquido de granulación y se recristalice, porque puede afectar negativamente a la velocidad de disolución del fármaco si se producen cristales mayores que los que aparecen en la materia prima.

### **2.2.4. Fuerzas de atracción entre partículas sólidas.**

En ausencia de líquidos y puentes sólidos formados por los agentes aglutinantes, hay dos tipos de fuerzas de atracción que pueden actuar entre las partículas de los sistemas farmacéuticos. Las fuerzas electrostáticas pueden ser importantes para provocar la cohesión del polvo y la formación inicial de los aglomerados, por ejemplo, durante el mezclado. En general, no contribuyen significativamente a la fuerza final del gránulo. Sin embargo, las fuerzas de Van der Waals son aproximadamente cuatro órdenes de magnitud mayores que las fuerzas electrostáticas y contribuyen significativamente a la fuerza de los gránulos producidos por granulación por vía seca. La magnitud de estas fuerzas aumentará a medida que disminuya la distancia entre las superficies adyacentes y la granulación por vía seca se consigue aplicando una presión que fuerce la unión entre las partículas.

### **2.2.5. Entrelazamiento Mecánico.**

Las partículas regularmente no son esféricas, tienen cierta rugosidad en su estructura, un entrelazamiento mecánico se presenta cuando a este tipo de partículas les es aplicada cierta fuerza por ejemplo en el proceso de compresión, cuando entran en contacto estas estructuras rugosas forman uniones parecidas a las de los eslabones de las cadenas que a la postre son muy difíciles de separar, formando así grupos de gránulos.

### **2.3. Mecanismos de granulación.**

En los métodos secos tiene lugar la adhesión de partículas por efecto de la presión aplicada. Se genera un producto compacto o laminado que tiene un tamaño mayor que el tamaño requerido del gránulo y por tanto, el tamaño necesario puede alcanzarse mediante triturado y tamizado. En los métodos de granulación por vía húmeda, el líquido que se añade a los polvos secos debe distribuirse por todo el polvo mediante la agitación mecánica que crea el granulador. Las partículas se adhieren unas a otras por las películas de líquido y una nueva agitación o adición de líquido hace que se adhieran más partículas. El mecanismo preciso por el que un polvo seco se transforma en un lecho de gránulos varía según el tipo del equipo de granulación, pero el mecanismo que se comenta a continuación sirve como generalización del proceso.

El mecanismo de granulación propuesto se puede dividir en tres etapas.

1. *Nucleación*
2. *Transición.*
3. *Crecimiento esférico.*

1. *Nucleación.* La granulación comienza con el contacto y adhesión entre partículas debido a los puentes de líquido. Al continuar la agitación, aumenta la densidad de los cuerpos pendulares hasta formar el estado capilar y estos cuerpos actúan como núcleos para el crecimiento posterior de los gránulos.

2. *Transición.* Los núcleos pueden crecer de dos formas: se pueden añadir partículas aisladas a los núcleos con formación de puentes pendulares o se pueden combinar dos o más núcleos. Los núcleos combinados volverán a cambiar de forma por la agitación del lecho. Esta etapa se caracteriza por la presencia de un gran número de gránulos pequeños con una distribución de tamaño bastante amplia. Dado que esta distribución no es excesivamente grande, se trata de un objetivo adecuado para los gránulos que se usan en la fabricación de cápsulas y comprimidos, ya que los gránulos relativamente pequeños permitirán conseguir un llenado homogéneo de la matriz de comprimidos y de la cápsula. Los gránulos de mayor tamaño pueden dar lugar a problemas con las matrices pequeñas debido a la formación de puentes entre la matriz y el relleno irregular.

3. *Crecimiento esférico.* Si el gránulo sigue creciendo se producen gránulos esféricos grandes y el tamaño medio de partículas del sistema de granulación irá aumentando con el tiempo. Si continúa la agitación, continuará también la coalescencia de gránulos y se producirá un sistema sobreamasado que será inutilizable, aunque este resultado depende de la cantidad de líquido añadido y de las propiedades del material que se va a granular. Aunque el crecimiento esférico produce gránulos que pueden ser demasiado grandes para su uso farmacéutico, se producirá un cierto grado de

crecimiento de bola en los mezcladores planetarios y es una característica esencial de algunos equipos de esferonización.

Los cuatro mecanismos posibles del crecimiento esférico se muestran en la Figura 3.

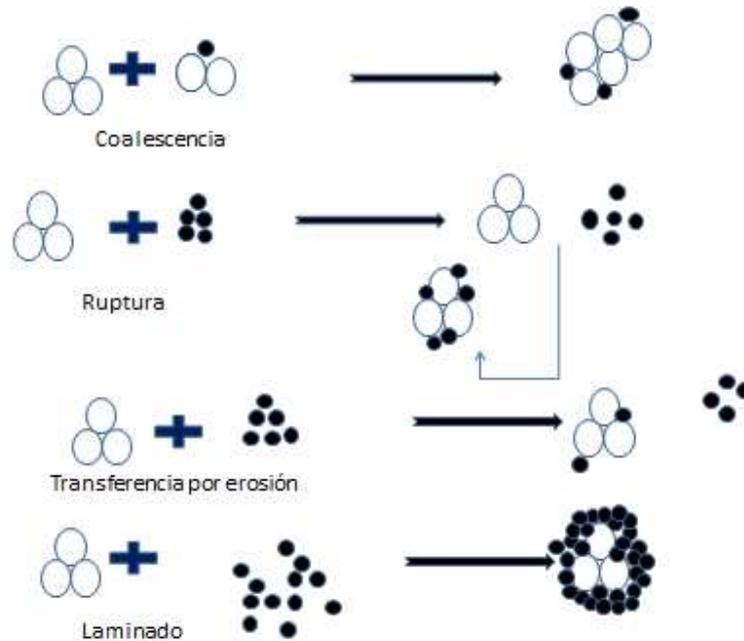


Ilustración 7. Mecanismos de crecimiento esférico durante la granulación. (Aulton, 2002).

1. *Coalescencia*. Dos o más gránulos se unen para formar un gránulo mayor.
2. *Ruptura*. Los gránulos se rompen en fragmentos que se adhieren a los demás gránulos, formando una capa de material sobre el gránulo superviviente.
3. *Transferencia por erosión*. La agitación del lecho de gránulos provoca el desgaste de los materiales de los gránulos. Este material erosionado se adhiere a los demás gránulos, aumentando su tamaño.
4. *Laminación*. Cuando se añade un segundo lote de mezcla de polvo al lecho de gránulos, el polvo se adherirá a los gránulos formando una capa sobre su superficie y aumentando el tamaño de los mismos. Este mecanismo sólo es relevante para la producción de gránulos laminados en un equipo de esferonización. Siempre hay un cierto grado de superposición entre estas etapas y será muy difícil identificar una etapa dada por la inspección del sistema de granulación. Para la uniformidad del producto final es deseable terminar cada lote de formulación en la misma etapa, lo que puede ser un problema importante dentro de la producción farmacéutica.

Cuando se usan procesos más lentos, como el mezclador planetario, suele haber tiempo suficiente para detener el proceso antes de que se produzca un sobreamasado. Si se usa un equipo de granulación más rápido, sólo se puede usar la duración de la granulación como parámetro de control cuando la formulación es tal que el crecimiento de gránulos es lento y tiene lugar con una velocidad bastante uniforme. No obstante, en muchos casos la transición entre un sistema no granulado y uno

sobreamasado es muy rápida y es necesario vigilar el equipo para detener la granulación en un punto predeterminado, lo que se conoce como control de granulación a punto final. (Aulton, 2002).

## **2.4. Equipos para granulación.**

### **Granuladores húmedos**

Dependiendo de la tecnología utilizada para crear estos productos, tienen diferentes estructuras internas. Para llevar a cabo estos procesos de granulación, diferentes equipos pueden ser utilizados. Especialmente para aglomeración y granulación húmeda, se dispone de diferentes aparatos de laboratorio para la producción a gran escala. Las principales diferencias están en los principales mecanismos de crecimiento de partículas, la intensidad de la agitación, el uso de las fuerzas de compactación y el tiempo de procesamiento.

En la industria farmacéutica se usan tres tipos principales de granuladores, Mezclador de corte (Listones y Planetario), Mezclador de alto impacto y Lecho Fluido. Para el caso de la granulación húmeda. Pero para este trabajo solo se hablará del mezclador planetario, ya que este es el equipo utilizado en la parte experimental de este trabajo.

#### **2.4.1. Granuladores por cizallamiento.**

En el proceso tradicional de granulación se usa un mezclador planetario para el amasado húmedo de los polvos, por ejemplo, Hobart, Collette o Beken (Ilustración 8). La mezcla del polvo habitualmente se debe realizar como una operación independiente utilizando el equipo de mezclado adecuado. Con algunas formulaciones, como las que contienen dos o tres ingredientes en cantidades aproximadamente iguales, puede conseguirse una mezcla adecuada en un mezclador planetario sin una etapa independiente.



Ilustración 8. Mezclador planetario para amasado húmedo. (Aulton, 2002).

Los polvos mezclados se introducen en el recipiente del mezclador planetario y se añade el líquido de granulación, mientras la pala del mezclador agita los polvos. La acción planetaria de la hoja durante la mezcla es similar a la de un mezclador doméstico. La masa húmeda se transfiere a continuación a un granulador, por ejemplo, a uno oscilante (Ilustración 9). Las barras del rotor oscilan y obligan a la humedad a atravesar el tamiz, cuyo tamaño determina el tamaño del gránulo. La masa debe estar suficientemente húmeda como para formar gránulos separados cuando se tamiza. Si se añade demasiado líquido, se formarán hebras de material y si la mezcla está demasiado seca se tamizará hasta polvo y los gránulos no se formarán.

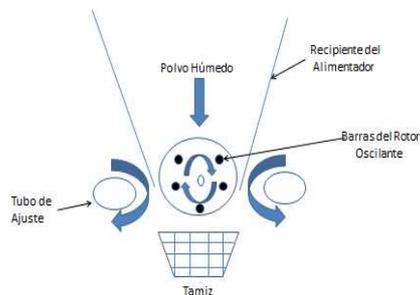


Ilustración 9. Granulador oscilante. (Aulton, 2002).

Los gránulos se recogen en bandejas y se transfieren a un horno de secado, aunque el secado en bandeja adolece de tres desventajas principales:

1. El tiempo de secado es largo.
2. El material disuelto puede migrar hacia la superficie del lecho de gránulos, ya que el disolvente sólo se elimina de esa superficie en la bandeja de secado.
3. Los gránulos pueden agregarse por la formación de puentes en los puntos de contacto de los gránulos. Para desagregar los gránulos y volver a mezclarlos, es necesaria una etapa de tamizado después del secado. Como alternativa, se secan los gránulos en un secador de lecho fluido, que es un proceso más rápido y que mantiene los gránulos separados durante el secado, reduce los problemas de agregación y la migración intergranular de solutos, con lo que se reduce la necesidad de la fase de tamizado después del secado. Las desventajas de este proceso tradicional de granulación son su larga duración, la necesidad de varios equipos y las importantes pérdidas de material que pueden producirse en las etapas de transferencia. Las ventajas son que el proceso no es muy sensible a los cambios de las características de los componentes de los gránulos (p. ej., las variaciones de la superficie de diferentes lotes de un excipiente) y que el punto final del proceso de amasado se puede determinar a menudo por una simple inspección.

## **2.5. Granulación húmeda.**

La granulación húmeda consiste en la humectación de la mezcla de ingrediente activo, desintegrante (si se adiciona en forma interna) y diluyente, con el líquido aglutinante en solución acuosa, alcohólica, o una mezcla de ambas, o cualquier otro líquido aceptable para humectar y unir los polvos provocando que las partículas se adhieran el uno al otro. La masa húmeda producida mediante el mezclado del sólido con el líquido debe tener una consistencia pastosa de modo que se puede conformar un puño sin desmenuzarse. Cuando se presiona con las manos para formar una bola y se rompe a la mitad, se debe dar una fractura limpia sin que se pegue a la mano y sin desmoronarse. Si la masa tiene una tendencia a pegarse o no romperse, la mezcla está muy seca. La masa humectada convenientemente es entonces pesada a través de una malla estándar No 4, 6, 8, o 12, dependiendo de la facilidad con que la masa pueda ser forzada a pasar a través de la malla.

(Lieberman y Lachman, 1990).

Es deseable usar una malla cuya apertura sea la más pequeña posible ya que de esta forma pueden ser obtenidos gránulos pequeños, lo cual facilita el secado debido a su gran área superficial y masa individual pequeña.

La preparación de granulaciones para su posterior compresión mediante una granulación húmeda es el método más antiguo. Antes de que la compresión directa se convirtiera en un proceso viable, la granulación húmeda fue para todos los propósitos prácticos, el único método disponible. Sin embargo, es laborioso, implica la manipulación de considerables materiales, así como diversas operaciones unitarias, y por lo tanto es un proceso costoso. No obstante, el método se continúa aplicando extensamente por diversas razones. Una razón es, su uso universal en el pasado, el método persiste con productos establecidos y con nuevos productos donde, por una razón u otra, no puede ser sustituido por métodos de compresión directa. Aunque un número de estos productos ahora se podría hacer por compresión directa, para ello, sería necesario un cambio en los

ingredientes o, como mínimo, un cambio a nuevas formas de excipientes utilizados anteriormente. Un cambio de esta naturaleza sería considerada una modificación mayor que requiere de una cuidadosa revisión para evaluar la necesidad de estudios adicionales de estabilidad, seguridad y eficacia del producto, así como el impacto de las prácticas adecuadas de manufactura y consideraciones regulatorias.

Una segunda razón para el uso del método de la granulación húmeda es que algunos formuladores la prefieren utilizar para asegurar la uniformidad de contenido en las tabletas resultantes.

Una tercera razón es que la granulación húmeda es el proceso de elección para utilizar en formulación de comprimidos con diversos activos de dosis alta donde se utiliza la compresión directa, debido a la necesidad de añadir una cantidad considerable de material diluyente para facilitar la compactación, se vuelve impracticable debido al aumento resultante en el tamaño de la tableta.

### **2.5.1 Ventajas de la granulación húmeda**

Es evidente que la compresión directa sería un proceso mucho más sencillo y menos costoso. Sin embargo, es importante comprender las ventajas de la granulación húmeda con el fin de apreciar su utilidad. El propósito de granular es para aumentar el tamaño de partícula del polvo y obtener partículas uniformes que fluyan fácilmente a través de la tolva de la tableteadora y las líneas de alimentación al interior de las matrices. Esto da como resultado una serie de mejoras en las propiedades del polvo con respecto a la formación de comprimidos.

1. La cohesión y compresibilidad de los polvos se mejora debido al aglutinante añadido que recubre las partículas individuales de polvo, haciendo que se adhieran entre sí tanto que puedan formar los aglomerados, llamados gránulos. Así por este método, las propiedades de los componentes de la formulación, se modifican para superar las deficiencias de compresión. Ya que durante el proceso de compactación, los gránulos se fracturan, creándose superficies nuevas, lo que mejora la compresibilidad. Por lo tanto, el uso de presiones más bajas es entonces suficiente, para la compresión de tabletas, resultando un aumento en la vida de las herramientas y menor desgaste de la tableteadora.

2. Fármacos de alta dosificación que tienen propiedades pobres tanto de flujo como de compresibilidad deben ser preparados por granulación húmeda para obtener un flujo y cohesión adecuados para la compresión. En este caso, la proporción de aglutinante necesario para impartir el flujo y compresibilidad adecuada es mucho menor, que la proporción de aglutinante seco necesario para producir una tableta por compresión directa.

3. Buena distribución y uniformidad de contenido para fármacos de dosis bajas y aditivos de color se obtiene, si éstos están con la solución aglutinante de una granulación húmeda. Esto representa una clara ventaja sobre la compresión directa, donde la uniformidad de contenido del fármaco y la dispersión uniforme de color puede ser un problema.

4. La granulación húmeda previene la segregación de los componentes de una mezcla homogénea durante el proceso de obtención de las tabletas, y durante la transferencia y manipulación de la mezcla. En efecto, la composición de cada gránulo llega a ser constante y así se mantiene.

5. La disolución de un fármaco puede ser mejorado mediante granulación húmeda con la adecuada elección de disolvente y el aglutinante.

6. Otra ventaja de la granulación húmeda es que el ciclo de secado del proceso puede ser manipulado para producir un granulado seco con un bajo contenido de humedad. Mientras que dicho contenido de humedad no se obtiene con algunas formulaciones de compresión directa debido a la humedad excesiva de los componentes, la formulación tendría que ser sometido a un ciclo de secado, perdiendo así gran parte del beneficio económico del proceso.

### **2.5.2 Limitaciones de la granulación húmeda**

La gran desventaja de la granulación húmeda es su costo. Es un proceso costoso a causa de los requerimientos de mano de obra, tiempo, equipo, energía, y los requisitos de espacio. Sin embargo, un número de mejoras a nivel de equipo y/o proceso se han realizado en los últimos años para mejorar el método de granulación húmeda y reducir su costo. Estos incluyen:

- Un mezclador sólido-líquido del tipo corazas gemelas con una barra de dispersión para agregar la solución de aglutinante y producir aglomerados, una chaqueta de calentamiento y vacío para facilitar y acelerar el secado. El funcionamiento correcto de esta unidad, puede producir una completa granulación.

- Un secador de lecho fluido, equipado con atomizador para añadir el aglutinante y otros componentes, puede mezclar, granular y secar al mismo tiempo.

- Mezcladores como el “Lödige y el Diosna”, los cuales proporcionan un mezclado sólido-sólido y sólido-líquido, rápido y eficiente, reduciendo el tiempo y el manejo de materiales implicados.

La granulación húmeda de fármacos sensibles a la humedad puede hacerse mediante el uso de solventes anhidros con aglutinantes solubles, en el solvente seleccionado para formar la masa húmeda y producir la granulación.

Si el disolvente se presenta peligro para la salud y / o explosión, en equipo a prueba de explosión, al igual que las instalaciones y un equipo para el manejo adecuado de aire y vapor debe ser utilizado para eliminar los vapores del solvente. El uso de tintes solubles en granulaciones húmedas a menudo causa la migración de los colorantes durante el ciclo de secado. Conforme el disolvente se evapora, los materiales solubles en él, incluyendo colorantes, tienden a migrar a la superficie de los gránulos, causando así una distribución desigual del color. Aunque algunas de las redistribuciones se producen durante el mezclado y molienda subsiguientes, puede dar como resultado un moteado en las tabletas. Esto se puede superar mediante el uso de colorantes insolubles los cuales no migran en granulaciones.

Una limitación inherente de granulación húmeda es que cualquier incompatibilidad entre componentes de la formulación se verá agravada por el disolvente de granulación al ponerlos en contacto cercano. Las ventajas y desventajas se mencionan en la tabla 12.

### 2.5.3 Los parámetros del proceso en la granulación húmeda

Las diversas etapas implicadas en el proceso de granulación húmeda tienen un efecto significativo sobre las propiedades del granulado resultante. Por consiguiente, es importante entender que estos parámetros van a influir durante la compresión sobre la calidad de las tabletas. Es importante por tanto, entender los parámetros del proceso y la selección de componentes de la formulación. Las siguientes operaciones son esenciales para el proceso de granulación húmeda;

- a) Preparación de la mezcla de polvos con un tamizado previo y un mezclado posterior.
- b) La adición de solución de aglutinante y mezclar con el polvo hasta obtener una humectación adecuada.
- c) Tamizar la mezcla húmeda
- d) Secado de la mezcla sólido-líquido
- e) Molido del granulado seco para calibrar el tamaño del granulo
- f) Adición previa a la compresión de lubricante, deslizante, y / u otros excipientes.

Tabla 12. Ventajas y desventajas de la Granulación Húmeda (Lieberman y Lachman, 1990)

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Las características físicas del principio activo y de los excipientes son menos importantes.</li><li>2. Variedad de los materiales compuestos de partículas finas pueden ser procesados.</li><li>3. Incremento en el tamaño de partícula; mejor flujo, compresibilidad y densidad.</li><li>4. Reducción de la segregación.</li><li>5. Mejor dispersión de componentes en concentraciones mínimas.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Proceso más caro y complejo.</li><li>2. Muchas etapas de producción.</li><li>3. Más equipos, mayor espacio, mayor tiempo de proceso y mayor costo energético.</li><li>4. Menor estabilidad de los principios activos sensibles a la humedad o al calor.</li><li>5. Puede cambiar la morfología de los materiales debido a la granulación.</li><li>6. Formación de masas duras que podrían impedir la liberación del fármaco.</li><li>7. Aumento en el tiempo de disolución.</li><li>8. Alta probabilidad de contaminación cruzada.</li><li>9. La validación de los procesos es más complicado ya que las etapas en este proceso son numerosas.</li><li>10. Pérdidas durante el proceso.</li></ol>

## 2.6. Granulación en seco por compactación.

A este método también se le denomina precompresión o doble compresión y se aplica cuando los componentes son sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas durante el secado, o cuando los comprimidos poseen propiedades inherentes aglutinantes o cohesivas. (Remington, 1995). En la Tabla 13 se mencionan las ventajas y desventajas de la granulación en seco.

Proceso utilizado cuando el principio activo es hidro o termosensible, se realiza en varias etapas;

1. Tamizado de fármaco y excipientes
2. Mezcla de polvos tamizados
3. Compresión en láminas
4. Tamizado de láminas
5. Mezcla con agentes lubricantes y desintegrantes.
6. Compresión del granulado.

Tabla 13. Ventajas y desventajas de la granulación en seco (Lieberman y Lachman, 1990).

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Eliminación de sensibilidad al calor y a la humedad.</li><li>2. Estabilidad física y química.</li><li>3. Eliminación de solventes.</li><li>4. Uniformidad del tamaño de partícula.</li><li>5. Mejora del flujo debido a un incremento en la densidad de las partículas obtenidas.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Muchas etapas de proceso.</li><li>2. Mas equipos, mayor espacio, mayor tiempo de proceso.</li><li>3. Modificación de la velocidad de disolución.</li><li>4. Mayor desgaste en los punzones.</li></ol>

### 2.6.1 Compactador de Rodillos (Roller compactor).

La compactación de polvos por medio de rodillos de presión también puede lograrse mediante una máquina llamada “*Chilsonator*”. El resultado final es muy parecido al del “*slugging*” en el que los polvos secos se compactan por las fuerzas de aglomeración por sí solos. A diferencia de las máquinas de comprimidos, el “*Chilsonator*” resulta una masa compacta en un flujo constante, una velocidad de hasta 400 kg h<sup>-1</sup> a presiones de hasta 80 toneladas in<sup>-2</sup>. Esta máquina utiliza dos rodillos acanalados que giran uno hacia el otro. Puede ser controlada la presión y la velocidad de los rodillos sobre el polvo; los rodillos son ruedas con núcleo para enfriar o calentar, como se requiera para las características del producto. El polvo se alimenta hacia abajo entre los rodillos de una tolva que contiene una barrena espiral para alimentar el polvo en la zona de compactación. Después de pasar entre los rodillos, la masa compactada surge como una lámina delgada que se ha desmoronado en grandes agregados formados bajo presión por las ranuras en los rodillos. Estas son equivalentes a las producidas por los slugs por una tableteadora. Al igual que los slugs, los agregados se tamizan o se muelen para la producción de gránulos. (Lieberman y Lachman, 1990)

El compactador “*Hutt*” es similar a la “*Chilsonator*”. Es una tolva montada sobre dos rodillos cilíndricos, dentadas. La tolva contiene una barrena que pueda ser accionado a velocidad variable. Los rodillos están activados por motores separados y puede ser operado a una velocidad variable. Este equipo puede procesar 200 a 300 kg hr<sup>-1</sup>, dependiendo de las características del polvo. Al igual

que el “*Chilsonator*”, el compactador “Hutt” produce una lámina sólida presionada, que puede ser reducido a gránulos por los medios usuales.

La compactación de rodillos se aplica ampliamente a la granulación en seco. Ofrece muchas características superiores, por ejemplo, el control de un buen proceso y entre las ventajas, el costo d en comparación con la granulación húmeda. Como no hay líquido o secado está implicado, este proceso es más adecuado para los medicamentos sensibles al calor. En comparación con la compresión directa, la compactación de rodillos puede manejar durezas altas del fármaco, mejorar el flujo y la uniformidad de contenido, y prevenir la segregación. Al igual que cualquier otro proceso, la granulación en seco tiene sus propios problemas, como la pérdida de la compactabilidad o el problema de disolución. Un enfoque sistemático del desarrollo de la formulación y el proceso es la clave para productos de alta calidad de los medicamentos.

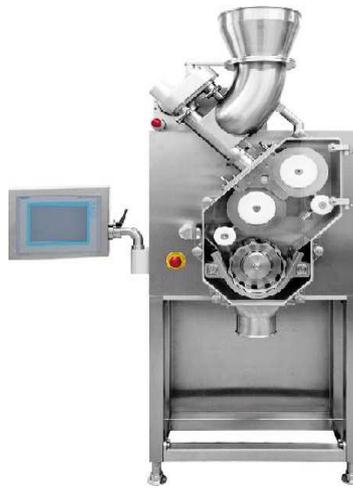


Ilustración 10. Compactador de Rodillos (<http://www.pharmaceutical-business-review.com/suppliers/gerteis-machinen>, 2012).

## 2.6.2 Recompactación "slugging"

La recompactación "slugging"; Es la compresión de polvos secos por una tableteadora que tiene cavidades lo suficientemente grandes en diámetro para llenar rápidamente y sin mucha dificultad. Sus diámetros habituales son de  $\frac{3}{4}$  a  $1\frac{1}{4}$  in, con mayor espesor que producir comprimidos "slugs", después los slugs son triturados por medio de un tamiz con la malla deseada en forma manual; en el caso de grandes cantidades se usa el aparato Fitzpatrick o un molino triturador similar. El lubricante remanente se agrega a la granulación, se mezcla con suavidad y el material se compacta en comprimidos. (Lieberman y Lachman, 1990, Remington, 1995).

Sólo la presión suficiente para compactar el polvo debe ser utilizada para los slugs uniformes. El uso de presión excesiva en un la fuerza de compactación puede resultar en la laminación severa o daños al equipo.

La máquina de tipo rotativo es más adecuada para el slugging por tres razones;

1. Las cavidades de la matriz son llenadas en exceso y el exceso de polvo se raspa.
2. El principio de alimentación es continua, en comparación con una máquina de un solo punzón, que opera en ciclos. Esto ayuda a que los polvos se desplacen de forma continua y por lo tanto minimiza el entrecruzamiento o empalme.
3. La compresión es más gradual y tiene un determinado tiempo de permanencia. Esto mejora el slug al permitir que el aire atrapado escape más fácilmente.

Existen muchos factores que determinan qué tan bien un material puede pegarse, y un cambio en cualquiera de ellos puede hacer una gran diferencia en la operación del slugging y las propiedades de los slugs resultantes. Estos factores son;

1. Compresibilidad o cohesión del material
2. Relación de compresión del polvo: la relación de la profundidad de troquel para llenar el espesor del "slug".
3. La densidad del polvo
4. Tipo de máquina: rotativo o de un solo golpe
5. Tamaño de máquina o capacidad
6. El golpe y el tamaño del punzón.
7. El golpe y holgura de la matriz
8. Espesor del "slug"
9. Velocidad de compresión
10. La presión utilizada para producir el slug

La cantidad de presión utilizada para formar un “slug” debe ser menor que la requerida para hacer que el comprimido final, si los comprimidos son lisos y no porosos, los comprimidos se pueden hacer. Los materiales cristalinos, como la aspirina y la sal, son excepciones. La presión es necesaria de 5 a 30 toneladas in<sup>2</sup> para el “slug”, dependiendo de la compresibilidad de los materiales. Doble slugging (slugging, molienda y “slugging”) se utiliza a menudo para mejorar la granulación final. No todos los materiales pueden utilizar el slugging y ni aún a presiones de hasta 50 ton in<sup>2</sup>. Ejemplos de tales materiales son lactato de calcio y salicilato de sodio. Para cada prensa de tabletas, hay una presión máxima que puede ser utilizada, que varía con el diámetro de la matriz. En la Tabla 14 se mencionan las etapas de los diferentes métodos de manufactura para Tabletetas.

**Tabla 14. Etapas de los diferentes métodos de manufactura para Tabletetas.** (Lieberman y Lachman, 1990).

GRANULACIÓN VIA HÚMEDA	GRANULACIÓN VIA SECA	COMPRESIÓN DIRECTA
1. Tamizado de fármaco y excipientes	Tamizado de fármaco y excipientes	Tamizado de fármaco y excipientes
2. Mezcla de polvos tamizados	Mezcla de polvos tamizados	Mezcla de polvos tamizados
3. Preparación de una solución aglutinante	Compresión de la mezcla de polvos y producción de “slugs”	Compresión
4. Mezclado de la solución. Aglutinante y mezcla de polvos tamizados para formar masas húmedas	Tamizado y Triturado de “slugs”	
5. Tamizado grueso de masa húmeda usando malla 6-12	Mezcla con agentes lubricantes y desintegrantes.	
6. Secado de gránulos húmedos	Compresión de tabletas	
7. Calibración del tamaño de los gránulos secos a través de la malla 14 a 20.		
8. Mezcla de gránulos tamizados con lubricantes y desintegrantes		
9. Compresión		

# **Capítulo 3. Compresión.**

### **3.1 Introducción.**

Los comprimidos se preparan forzando a las partículas a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión del polvo, que permite que las partículas cohesionen en una muestra porosa sólida de una geometría definida. La compresión se produce en una matriz por la acción de dos punzones o troqueles, el inferior y el superior, a través de los cuales se aplica la fuerza compresiva. La compresión del polvo se define como la reducción del volumen de un polvo por la aplicación de una fuerza. Dada la proximidad de las superficies de las partículas mediante compresión, se forman enlaces entre ellas que proporcionan la cohesión del polvo, es decir, se forma una estructura compacta. La compactación se define como la formación de una muestra porosa de una geometría definida mediante la compresión de polvo. (Aulton, 2002)

#### **3.1.1. Ciclo de compresión**

El proceso de tableteo se puede dividir en tres etapas (ciclo de compresión).

Etapa 1. Descenso del punzón inferior dentro de la matriz, lo que da lugar a una cavidad en la que el polvo o granulado fluirá por gravedad. La profundidad a la que se sitúa el punzón inferior en la matriz determinará el volumen de la cámara de compresión y en consecuencia, el peso del comprimido.

Etapa 2. Aplicación de fuerza por descenso del punzón superior únicamente o por acción simultánea de ambos punzones, ejerciendo sobre las partículas la presión necesaria para formar un comprimido consolidado.

Etapa 3. Asenso del punzón superior, al tiempo que sube el punzón inferior hasta alcanzar el tope de la matriz y eyección del comprimido.

#### **3.1.2. Llenado de matriz.**

Se realiza normalmente por un flujo gravitacional del polvo desde una tolva a través de la mesa de la matriz hasta el interior de la misma. La matriz está cerrada en su extremo inferior por el punzón inferior.

#### **3.1.3 Formación del comprimido.**

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

#### **3.1.4 Eyección del comprimido.**

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

### 3.2. Tableteadoras o prensas.

Hay dos tipos de prensas o tableteadoras de uso habitual durante la producción de comprimidos: la tableteadora de troquel único (Excéntrica) y la rotatoria. Además, en trabajos de investigación y desarrollo se usan tableteadoras hidráulicas como equipo avanzado para la evaluación de las propiedades de compresión de los polvos y para predicción del efecto del escalado sobre las propiedades de los comprimidos formados.

#### 3.2.1. Tableteadora de troquel único (prensa excéntrica).

Una tableteadora de troquel único posee una matriz y un par de punzones (Ilustración 11). El polvo se mantiene en una tolva que está conectada a una zapata situada en la mesa de la matriz. La zapata de la tolva se desplaza acercándose y alejándose de la matriz, por movimiento giratorio o traslacional. Cuando la zapata de la tolva se sitúa sobre la matriz, el polvo se introduce en ella por gravedad. La cantidad de polvo que se introduce en la matriz se controla por la posición del punzón inferior. Cuando la zapata de la tolva se encuentra al lado de la matriz, el punzón superior descende y el polvo se comprime. El punzón inferior se mantiene fijo durante la compresión y la presión se aplica entonces a través del punzón superior y se controla por el desplazamiento del punzón superior. Después de la eyección, la zapata de la tolva aleja el comprimido cuando retrocede hasta la matriz para formar el siguiente.

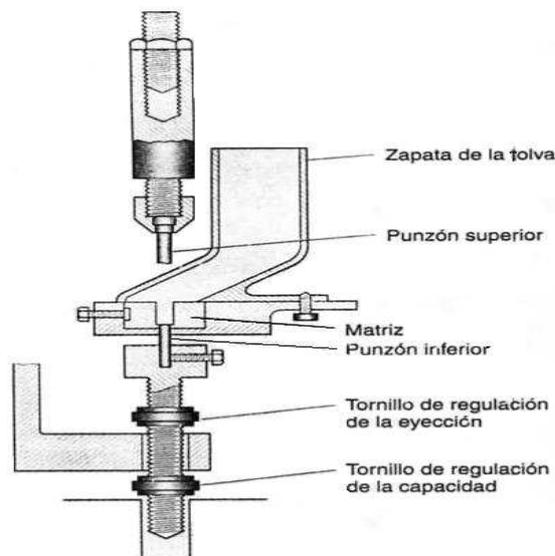


Ilustración 11. Tableteadora de Punzón único (Aulton, 2002)

### **3.2.2. Instrumentación en las tableteadoras.**

Las tableteadoras instrumentadas se usan en investigación y desarrollo en la producción de comprimidos, estas máquinas se usan para obtener información fundamental sobre las propiedades mecánicas y de compactación de los polvos que se deberían usar en las formulaciones de comprimidos. Con esta aplicación, el trabajo se realiza normalmente con tableteadoras instrumentales de punzón único o con prensas hidráulicas instrumentales (simuladores de compactación). Las dos aplicaciones principales de una tableteadora instrumental de investigación y desarrollo son:

1. Preparar comprimidos en condiciones definidas, por ejemplo, en cuanto a la fuerza aplicada durante la compactación. A continuación estos comprimidos se identifican por diferentes procesos, como técnicas de imagen, medición de la superficie y análisis de resistencia a la tensión.
2. Describir y analizar las propiedades de compresión de los materiales mediante el estudio de las fuerzas y los desplazamientos de los punzones durante las fases de compresión y descompresión. Están involucrados varios procedimientos diferentes, por ejemplo, la evaluación de la conducta de deformación de las partículas durante la compresión y las propiedades de fricción durante la eyección.

### **3.3. Aspectos fundamentales de la compresión de polvos**

#### **3.3.1. Mecanismos de compresión de partículas.**

Inicialmente, las partículas de la matriz se redistribuyen con un acercamiento de la estructura de relleno y una menor porosidad. Bajo una carga determinada, la reducción del espacio y el aumento de la fricción entre partículas impedirán que se desplacen entre sí. La reducción de volumen del comprimido se asocia, en consecuencia, con cambios en las dimensiones de las partículas.

Toda o una parte de una partícula puede cambiar su forma temporalmente por la deformación elástica y de forma permanente por la deformación plástica (Ilustración 12). Las partículas también se pueden fragmentar en varias partículas separadas de menor tamaño. Estos fragmentos pueden encontrar entonces nuevas posiciones que disminuirán aún más el volumen del lecho de polvo. Cuando la presión que se aplica aumenta aún más, las partículas más pequeñas que se han formado podrían sufrir una nueva deformación. De esta manera, una sola partícula puede sufrir este ciclo de sucesos varias veces durante la compresión y, como resultado de la compresión, las superficies de las partículas se acercan estrechamente entre si y se pueden formar enlaces entre ellas.

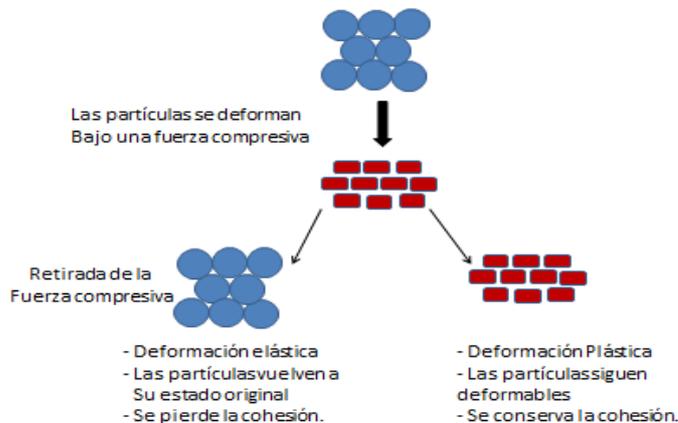


Ilustración 12. Representación esquemática de la deformación elástica y plástica de las partículas durante la compresión. (Aulton, 2002).

La deformación elástica y plástica de las partículas son procesos independientes del tiempo, es decir, el grado de deformación está relacionado con la fuerza aplicada y no con el tiempo que dure la carga. Sin embargo; también pueden depender del tiempo cuando el grado de deformación está relacionado con la tensión aplicada y el tiempo que dure la carga. Este comportamiento ante la deformación se denomina deformación viscoelástica y viscosa de un material. Como resultado, el comportamiento ante la compresión de un material podría depender de las condiciones de carga que se aplican durante la formación de un comprimido, específicamente el desplazamiento del punzón en el tiempo.

La deformación elástica se puede describir como un aumento de densidad de las partículas debido a un pequeño movimiento de los grupos de moléculas o iones que forman la partícula. Se considera que se produce una deformación plástica por deslizamiento de las moléculas en los planos de deslizamiento que aparecen en el interior de las partículas.

La mayoría de los polvos que se manejan en la producción de la industria farmacéutica no están formados por partículas primarias no porosas sino por gránulos, es decir, partículas porosas secundarias formadas a partir de partículas densas primarias más pequeñas. Los gránulos requieren un número mayor de procesos para su compresión, que se pueden clasificar en dos grupos:

Cambios físicos de los gránulos, es decir, de las partículas secundarias. Cambios físicos de las partículas primarias a partir de las cuales se forman los gránulos.

Estos últimos cambian las dimensiones de las partículas primarias por deformación elástica, plástica y fragmentación. Estos procesos pueden tener gran importancia para la resistencia de los comprimidos. No obstante, los cambios físicos de los gránulos que se producen durante la compresión tienen una gran importancia para la evolución de la estructura del comprimido.

La reducción del volumen del lecho de gránulos puede producirse con fuerzas de compresión bajas, cuando se redistribuyen en la matriz. No obstante, los gránulos son normalmente bastante gruesos, lo que significa que forman espontáneamente un lecho de polvo con un espacio muerto relativamente bajo (es decir, la porosidad de los espacios intergranulares). En consecuencia, es probable que esta fase de redistribución inicial tenga una escasa importancia de cara al cambio total del volumen de la masa. Cuando aumenta la carga se requieren cambios en la estructura de los gránulos para conseguir una mayor reducción de volumen del lecho. Los gránulos se pueden deformar, tanto elástica como permanentemente, pero también pueden aumentar su densidad, es decir, reducir su porosidad intragranular. Con estos procedimientos, los gránulos se pueden describir aun como unidades coherentes, pero cambiarán su forma y porosidad.

Los gránulos también se pueden fragmentar en unidades más pequeñas por mecanismos diferentes:

1. Las estructuras primarias podrían eliminarse de los gránulos cuando se deslizan unos con otros o contra la pared de la matriz. Es lo que se describe como desgaste o erosión, más que ruptura. Este mecanismo se produce principalmente en los gránulos que tienen una superficie de textura rugosa.
2. Los gránulos se pueden fragmentar en varios gránulos más pequeños, es lo que se denomina fragmentación del gránulo.

Los estudios efectuados sobre propiedades de compresión de los gránulos formados a partir de sustancias farmacéuticas han indicado que los gránulos no son propensos a fragmentarse en unidades más pequeñas durante la compresión en un intervalo normal de presiones. En consecuencia, la deformación y el aumento de densidad son los procesos dominantes en la compresión. Sin embargo, cuando los gránulos son irregulares y rugosos podría ocurrir cierto desgaste. Se ha sugerido que podría ocurrir una deformación y aumento de densidad de los gránulos cuando se vuelven a colocar las partículas primarias en su interior, es decir, estos procesos implicarían un flujo interno de partículas primarias. En este contexto se han usado los términos grado y modo de deformación para describir la deformación del gránulo. El grado de deformación se refiere a un determinado cambio cuantitativo en la forma de los gránulos, mientras que el modo de deformación se refiere al tipo de cambio de la forma que se obtiene, como el aplanamiento del gránulo o un cambio más complicado hacia gránulos irregulares. (Tabla 15.)

La ocurrencia relativa de fragmentación y deformación de las partículas sólidas durante la compresión está relacionada con las características mecánicas básicas de la sustancia, como su elasticidad y porosidad. En cuanto a los gránulos, tanto las propiedades mecánicas de las partículas a partir de las que se forman como la estructura física del gránulo, es decir, su porosidad y su forma, afectarán a la importancia relativa de cada mecanismo de compresión. (Ilustración 11).

### 3.4. Evaluación del comportamiento en la compresión.

#### 3.4.1. Procedimientos.

Los procedimientos que se usan en los trabajos de investigación y desarrollo para evaluar el comportamiento de las partículas ante la compresión y los mecanismos de compresión implicados en el proceso de reducción de volumen son de dos tipos:

Identificación de los comprimidos eyectados. Identificación de los pasos de compresión y descompresión. En la Tabla 15 se mencionan los mecanismos predominantes de compresión de partículas densas y gránulos.

**Tabla 15. Mecanismos predominantes de compresión de partículas densas y gránulos.** (Aulton, 2002).

<b>Mecanismos predominantes de compresión de partículas densas y gránulos (partículas porosas)</b>	
Partículas Densas	Granulados
Recolocación de los partículas	Recolocación de los granulados
Deformación de la partícula	Deformación del granulo (Permanente)
Elástica	
Plástica	Aumento de la densidad del granulo
Viscosa o viscoelástica	Desgaste del granulo
Fragmentación de Partícula	Deformación de las partículas primarias

Con respecto a la identificación de los comprimidos eyectados, los procedimientos más importantes son la inspección y la determinación de la estructura del poro en el comprimido, su tamaño medio, distribución del tamaño del poro y superficie específica. Un método menos utilizado consiste en calcular la relación entre las resistencias mecánicas de los comprimidos medidas en direcciones diferentes. Con respecto a la identificación de los pasos de compresión y descompresión, ambos procedimientos se basan en unas relaciones entre los parámetros que se pueden derivar del proceso de compactación. En la Tabla 16 se mencionan los parámetros usados para describir los procesos y descompresión.

**Tabla 16. Parámetros usados para describir los procesos y descompresión.** (Aulton, 2002).

<b>Fuerza y presión del punzón superior frente a tiempo de compresión.*</b>
<b>Fuerza y presión del punzón inferior frente a tiempo de compresión.+</b>
<b>Fuerza y presión del punzón superior frente a fuerza y presión del punzón inferior.</b>
<b>Fuerza del punzón superior frente a fuerza de la pared de la matriz.</b>
<b>Fuerza del punzón frente a desplazamiento del punzón (principalmente, del punzón superior).</b>
<b>Volumen del comprimido frente a presión y fuerza del punzón superior.</b>
<b>Porosidad del comprimido frente a presión o fuerza del punzón superior.</b>
*se usa durante la compresión normal y también durante la carga prolongada después de que se han alcanzado el máximo de fuerza o presión aplicada (se conoce como medición de la relajación ante la tensión).
+se usa principalmente para describir la fase de eyección.

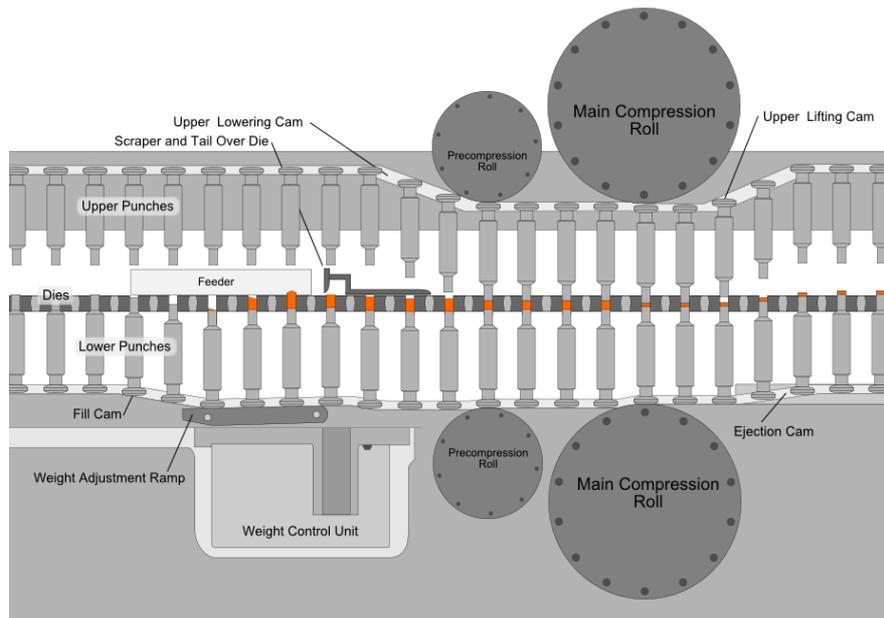


Ilustración 12. Diagrama esquemático de los pasos implicados en la formación de comprimidos con una prensa rotatoria. ([http://en.wikipedia.org/wiki/File:Tablet\\_press\\_animation.gif](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Tablet_press_animation.gif), 2012).

### 3.4.2. Perfiles de dureza y desplazamiento.

La relación entre la fuerza y el desplazamiento del punzón superior durante la compresión, que se conoce como perfil de dureza y desplazamiento, se ha usado como medio para obtener información sobre el comportamiento ante la compresión de un polvo y predecir su capacidad para formar un comprimido. El área bajo la curva fuerza-desplazamiento representa el trabajo o energía implicada en el proceso de descompresión. Para analizar las curvas se han usado distintos procedimientos.

Uno de los métodos se basa en la división de la curva de fuerza-desplazamiento en diferentes regiones (indicadas como E1, E2 y E3 en la Figura 10). Se ha sugerido que las áreas E1 y E3 deberían ser lo más pequeñas posibles si el polvo se comportase bien en la operación de compresión, obteniendo comprimidos con una resistencia mecánica elevada. Otro método propuesto se basa en el análisis matemático de la curva fuerza-desplazamiento desde la fase de compresión.

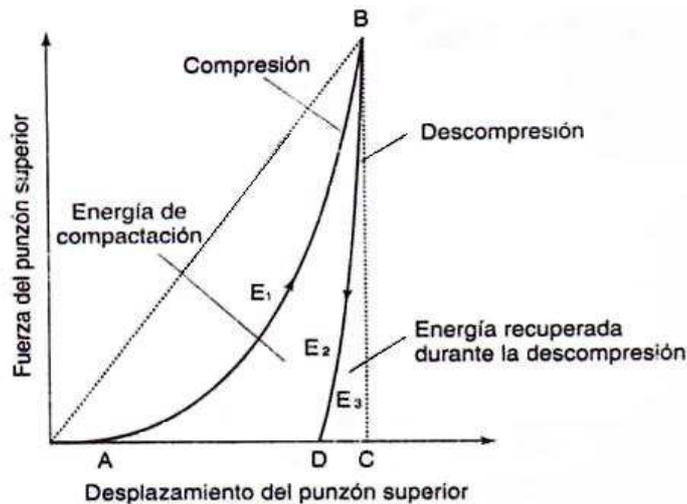


Ilustración 13. Relación entre la fuerza y el desplazamiento del punzón superior durante la compresión y descompresión de un polvo. Aulton M. 2002. Pág. 427

Las curvas fuerza-desplazamiento tienen su aplicación en el desarrollo farmacéutico para indicar la capacidad que tienen los polvos de formar comprimidos, incluida la evaluación de las propiedades elásticas de los materiales a partir de la curva de descompresión. También se puede usar como forma de monitorear el comportamiento ante la compresión de una sustancia para documentar y evaluar la reproducibilidad entre lotes.

No obstante, no está clara la interpretación de la relación fuerza y desplazamiento con respecto a su aplicación en la mecánica de compresión de partículas, o mecánica de compresión, lo que limita el uso de este tipo de curvas en los estudios básicos de compresión.

### 3.4.3. Perfiles de presión-volumen aplicada de los comprimidos.

Tanto en las aplicaciones de ingeniería y farmacia, la relación entre el volumen y la presión aplicada durante la compresión es el método principal por el que se deriva la representación matemática del proceso de compresión. Hay un gran número de relaciones entre el volumen del comprimido y la presión aplicada, y además de estas dos en las fórmulas se incluyen algunas constantes que, a menudo, se definen con términos físicos. No obstante, el significado físico de estas constantes solo se ha aceptado en algunas ecuaciones.

Ecuación de Kawakita. Un método prometedor que evalúa la mecánica de compresión de los gránulos consiste en calcular la fuerza de cizallamiento durante la compresión a partir de la ecuación de Kawakita, que parte de la suposición de que el sistema se encuentra en equilibrio durante todas las etapas durante la compresión de un polvo en un espacio cerrado, por lo que el producto de un término de presión por un término de volumen será constante. La ecuación tiene la siguiente forma inicial:

$$\frac{P}{G} = \left(\frac{1}{ab}\right) + \left(\frac{P}{a}\right)$$

Donde P es la presión aplicada, G es el grado de reducción de volumen y a y b son constantes. El grado de reducción de volumen se refiere a la altura inicial de la columna de polvo ( $h_0$ ) en relación con la altura de la columna de polvo (compacta) con una presión aplicada P( $h_p$ ) de la forma:

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

La ecuación se ha aplicado principalmente a polvos de partículas sólidas pero se ha sugerido que el parámetro de compresión  $1/b$  corresponde a la fuerza de los gránulos referida a la fuerza de compresión.

#### 3.4.4. Evaluación de la fricción matriz-pared durante la compresión.

La fricción es un problema grave durante la compresión, por lo que se han desarrollado varios procedimientos con el objetivo de evaluar la fricción entre el polvo o el comprimido y la pared de la matriz durante la compresión y eyección. Estos métodos se pueden usar durante la formulación de comprimidos para evaluar el efecto de los lubricantes y se basan principalmente en el uso de señales de fuerza durante la compresión del polvo o la eyección del comprimido. El tipo más frecuente de compresión en este contexto utiliza una presión con un punzón único que tiene la parte superior móvil y la parte inferior fija. Con este diseño, la fuerza se aplica por el punzón superior y se transmite axialmente hasta el punzón inferior, y también lateralmente hacia la matriz. La eyección del comprimido se debe a que el punzón inferior aplica una fuerza eyección. Los perfiles normales de la fuerza aplicada durante la compresión en una prensa de punzón único con el punzón inferior fijo se muestran en la Figura 11.

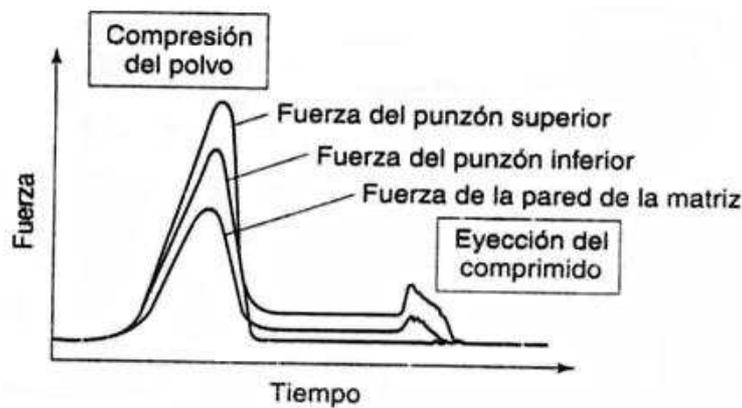


Ilustración 14. Señales de fuerza-tiempo (de los punzones y matriz) durante la compresión uniaxial del polvo. (Aulton, 2002).

Cuando el punzón superior establece contacto con el lecho de polvo de la matriz al descender, la fuerza aumenta con el tiempo. La fuerza aplicada aumenta hasta un valor máximo y después disminuye durante la fase de descompresión hasta cero, paralelamente al trazado de la fuerza del punzón inferior y la matriz. Ambas se pueden describir como fuerzas transmitidas y los valores serán, en general, más bajos que la fuerza aplicada. Se considera que la fuerza transmitida por el

punzón superior hacia el inferior depende de varios factores, como son la fricción entre el polvo y la pared de la matriz. Estos factores se pueden resumir en la siguiente expresión:

$$F_a = F_b e^{\left(\frac{KL}{D}\right)}$$

Donde  $F_a$  y  $F_b$  son las fuerzas aplicadas y transmitidas  $L$  y  $D$  son la longitud y el diámetro en la columna del polvo que se encuentra dentro de la matriz cilíndrica (Figura 12) y  $K$  es una constante que es la función del coeficiente de fricción entre las partículas y la pared de la matriz. Por tanto, la transmisión de la fuerzas desde el punzón superior al inferior depende de la fricción entre el polvo de la pared de la matriz. Tanto la diferencia de la fuerza transmitida, es decir, fuerza del punzón superior menos fuerza del punzón inferior, como la relación entre las fuerzas de ambos punzones, es decir, fuerza del punzón superior / fuerza del punzón inferior (como a menudo se conoce como valor  $R$ ) se usan como medidas de fricción en la pared de la matriz durante la compresión. Para un polvo bien lubricado, la transmisión de la fuerza corresponde a  $R > 0,9$ .

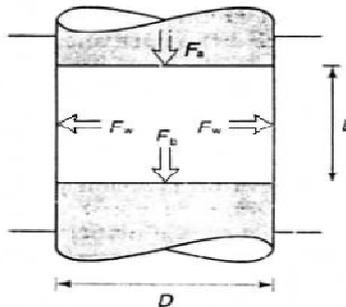


Ilustración 15. Diagrama esquemático de las fuerzas del punzón y de la pared de la matriz implicadas en la compresión uniaxial del polvo en una matriz cilíndrica. Aulton M. 2002. Pág. 429

Además de los estudios efectuados sobre fuerzas transmitidas durante la compresión uniaxial de un polvo, se han efectuados otros con la intención de describir con más detalle la distribución de la presión de la compresión en el interior de una columna de polvo. Durante la compresión se desarrollará un patrón de presión complejo, en el que se muestra en el ejemplo de la Figura 13. Esta distribución de la presión probablemente se asociará con variaciones locales de la porosidad, tamaño del poro y resistencia en el interior del comprimido, causadas por ejemplo por las variaciones del grado de deformación de partículas en el interior del comprimido en relación con la presión.

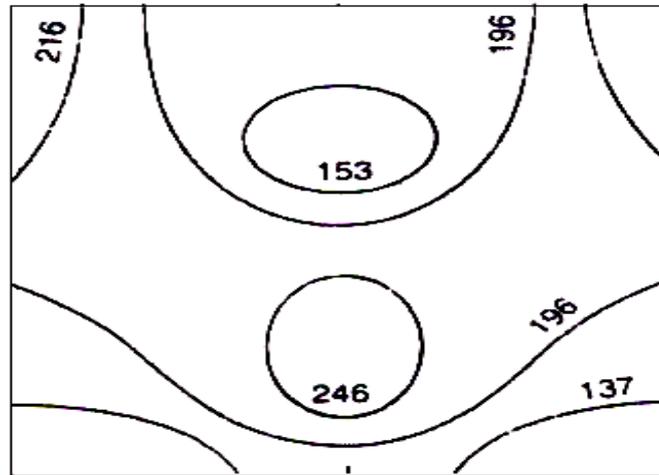


Ilustración 16. Distribución de la presión de compresión (en MPa) durante la compresión del polvo uniaxial. (Aulton, 2002).

Después que el punzón superior a perdido el contacto con el comprimido y su fuerza a descendido hasta cero, el comprimido estará en la matriz en el contacto en el punzón inferior y en la pared de la matriz ejercerá una fuerza sobre ambos cuya magnitud dependerá del carácter mecánico de las partículas que entren a formar parte del comprimido pero también de las condiciones de fricción en la superficie de contacto en el comprimido y la pared de la matriz.

La eyección del comprimido dará aumento de la señal de fuerza procedente del punzón inferior, que se conoce como fuerza de eyección y es función de la fuerza de la pared lateral de la matriz pero también de las condiciones de fricción en la superficie de contacto entre el comprimido y la pared de la matriz. Un método que permite evaluar la fricción durante la eyección consiste en calcular el coeficiente de fricción adimensional ( $\mu$ ) como la relación entre la fuerza de eyección ( $F_e$ ) y la fuerza de la pared de la matriz ( $F_w$ ) al comienzo de la fase de eyección, es decir:

$$\mu = \frac{F_e}{F_w}$$

Resumiendo, los siguientes procedimientos se usan principalmente para medir la fricción entre el polvo o el comprimido y la pared de la matriz a partir de las señales de fuerza emitidas durante la compresión en una prensa de punzón único:

Diferencia de fuerza entre el punzón superior e inferior, relación de fuerza entre el punzón superior e inferior, fuerza de eyección máxima y coeficiente de fricción durante la eyección.

### 3.4.5. Compactabilidad de polvos y resistencia de los comprimidos

La compactabilidad de un polvo se refiere a su propensión a formar un comprimido coherente y, en consecuencia, representa una propiedad crítica del polvo para el éxito de las operaciones de compactación. En este contexto, la capacidad que tenga un polvo de cohesionarse se entiende en sentido amplio, es decir, un polvo que tiene una compactabilidad elevada forma comprimidos que tienen una resistencia elevada frente a la fractura y no tienen tendencia a decaparse o laminarse (Figura 14).



Ilustración 17. Defectos de los comprimidos conocidos como decapado y laminado. <http://techceuticals.com/blog/> y FMC Solver Problem, 12 de Octubre 2012.

En la práctica la forma más habitual de evaluar la compactabilidad de un polvo consiste en estudiar el efecto de la presión de compactación sobre la resistencia del comprimido resultante, evaluada por la fuerza necesaria para fracturar un comprimido formado mientras ejerce una carga diametral o la resistencia del comprimido a la tensión. A menudo, esta relación es casi lineal (Figura 15) por encima de un umbral de presión más bajo necesario para formar un comprimido y hasta la presión correspondiente a un comprimido de una porosidad porcentual baja. Con porosidades bajas, la relación entre la resistencia del comprimido y la presión de compactación estará a menudo nivelada, por lo que se puede describir simplemente en términos de una relación entre tres regiones que se caracterizan por unos umbrales bajo y alto de la resistencia del comprimido y una región intermedia en la cual la resistencia del comprimido depende de la presión en un modelo casi lineal.

No obstante, si se forman grietas en el comprimido durante el tableteo, por ejemplo, durante la fase de eyección, a menudo se afectará a la resistencia. El agrietamiento y decapado pueden inducirse con presiones de compactación relativamente altas, lo que a menudo se refleja en un descenso en el perfil la resistencia –compactación de un comprimido.

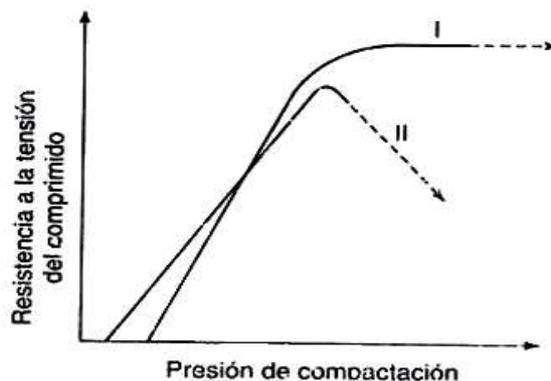


Ilustración 18. Representación gráfica de la relación entre la resistencia a la tensión de un comprimido y la presión de compactación cuando los comprimidos no muestran laminación (i) y cuando muestran laminación o decapado (ii). Aulton M. 2002. Pág. 431

Cuando se termina la resistencia a la tensión del comprimido tirando directamente en la dirección axial, se puede observar la debilidad del comprimido provocadas por pequeñas grietas, con una disminución de la resistencia a la tensión axial sin un efecto paralelo en la resistencia a la tensión del comprimido.

Como alternativa a las relaciones entre resistencia y presión de compactación se usan otros métodos para representar la compatibilidad de los polvos con la relación entre la resistencia del comprimido y su porosidad; y la relación entre la resistencia del comprimido y el trabajo realizado por los punzones durante la compresión.

La compactación es fundamentalmente un proceso de unión, es decir, la resistencia procede de los enlaces formados de las uniones entre partículas o en los puntos de contacto que aparecen durante el proceso de compresión. Los estudios sobre la estructura de los comprimidos fracturados indican que un comprimido fracasa por la ruptura de los enlaces entre partículas, es decir, es un proceso de fracturas entre ellas. No obstante, y especialmente cuando se trata de comprimidos de porosidad baja, el comprimido también se puede fracturar por rupturas de las partículas. En términos generales, parecen que los contactos que existen entre partículas en el comprimido representa la principal vía de fallo durante la fractura. Esta conclusión es aplicable tanto a los comprimidos formados a partir de las partículas sólidas como los comprimidos formados a partir de partículas secundarias porosas (gránulos y microesferas). En consecuencia, los factores que afectan a la microestructura de las uniones entre partículas se han considerado significativos para la compactibilidad de un polvo.

Nuestro conocimiento sobre la resistencia mecánica de un sólido se basa en la resistencia de un cuerpo sólido a la fractura durante una carga. Parecería razonable que la suma de las fuerzas de enlace que cohesionan las moléculas que forman el sólido representasen la resistencia de ese sólido. Sin embargo, los sólidos fallan por un proceso de propagación de grietas, es decir, la fractura se inicia en un punto específico desde el sólido y desde allí se propaga en un plano provocando su fractura. La consecuencia para la resistencia del sólido es que la suma de las fuerzas de unión que actúa sobre la superficie de fractura será mayor que la fuerza requerida para provocar la ruptura. Se

sabe que, por ejemplo, la resistencia teórica de los sólidos cristalinos debida a la suma de los enlaces intermoleculares es mucho mayor que la resistencia medida del sólido.

En este contexto, factores importantes que se asocian con el proceso de fractura y de resistencia de una muestra son del tamaño del defecto en el que se inicia la grieta y la resistencia del sólido durante la fractura.

Esta última propiedad se describe como el factor crítico de intensidad de la tensión e indica cual es la tensión necesaria para que la grieta se propague. Otro parámetro de la mecánica de fractura que está relacionado con el factor crítico de intensidad de la tensión es la tasa de liberación de energía de tensión, que mide la energía que se libera durante una propagación de la grieta. Al utilizar un factor crítico de la intensidad de la tensión se considera que la resistencia del sólido está relacionada con el tamaño del defecto ( $c$ ) y con el factor crítico de intensidad de la tensión ( $K_{Ic}$ ) de la siguiente forma:

$$\sigma_t = f\left(\frac{K_{Ic}}{C_{42}}\right)$$

El factor crítico de intensidad de la tensión varía con la porosidad del comprimido, por lo que se ha sugerido que este factor depende de otros como el tamaño de las partículas dentro del comprimido y la energía de superficie del material en los productos compactos, como los comprimidos. También se considera que estos factores controlan la estructura del enlace entre las partículas de un comprimido.

Además de los estudios básicos sobre la resistencia de los sólidos, se han obtenido índices y expresiones para la industria farmacéutica que se pueden describir como indicadores de la compactabilidad de un polvo. Estos indicadores tienen varias ampliaciones durante el desarrollo farmacéutico, como son:

La evaluación de la compactibilidad de las cantidades pequeñas de partículas. La selección de los fármacos candidatos durante la preformulación, según su comportamiento técnico. La detección de variaciones en el lote de fármacos y excipientes. La selección de excipientes y la evaluación de la compactibilidad de las formulaciones.

Otros métodos que permiten obtener un indicador de la compactibilidad de un polvo intentan describir la microestructura del comprimido mediante la estructura de los enlaces entre las partículas. Se basan en la opinión de que la formación de un enlace durante la compactación es un proceso significativo para el desarrollo de cohesión, es decir, se propone que la resistencia a la tensión de un comprimido guarda alguna relación proporcional con los enlaces entre las partículas que actúan sobre la zona de fractura. Este último concepto puede adoptar la forma, por ejemplo, del número eficaz de enlaces y la superficie eficaz de contacto entre las partículas. Estos métodos se pueden describir como métodos de suma de enlaces y llevan implícito que todos los enlaces se separan simultáneamente, lo que no es compatible con el modo real de fractura de un sólido, por lo que los modelos no constituyen abordajes fundamentales para entender la resistencia de un comprimido. Pero también pueden definirse como modelos pragmáticos que pretenden describir la

importancia que tiene el comportamiento ante la compresión de las partículas para la evolución de la estructura de enlaces y la resistencia del comprimido.

### **3.5. Relación entre las propiedades del material y la resistencia del comprimido.**

#### **3.5.1. Factores importantes para la compactibilidad del polvo.**

En la bibliografía farmacéutica hay varios estudios empíricos que intentan establecer un mapa de los factores que afectan a la estructura de un comprimido y a su resistencia mecánica, es decir, la resistencia de la tensión, resistencia al desgaste y tendencia al decaído. Estos factores se pueden clasificar en tres grupos: factores que dependen del material y de formulación, factores de proceso (elección de la tableteadora y condiciones de funcionamiento) y factores ambientales (humedad relativa, etc.).

Desde la perspectiva de la formulación tiene una especial importancia las propiedades físicas y mecánicas de las partículas que se utilizan en la formulación y cómo se combinan en los pasos de granulado y mezclado. En este contexto, se han comentado las relaciones existentes en los polvos que contienen tanto uno como dos componentes, como un material de relleno y un lubricante o un aglutinante seco.

#### **3.5.2. Compactación de partículas sólidas.**

Es frecuente asumir que la evolución de la estructura entre partículas de un comprimido, de los enlaces que existen en los poros que se forman entre ellas, tendrá una gran importancia para la resistencia mecánica del comprimido. Ya se ha comentado la importancia que tienen los factores relacionados con el material para el control de la evolución de la microestructura del comprimido y la compactibilidad del polvo. En este contexto, el comportamiento de la compresión y las dimensiones originales de las partículas han sido objeto de un interés especial.

Como se ha comentado anteriormente, el grado de fragmentación y la deformación permanente que sufren las partículas durante la compresión son importantes para la estructura y resistencia del comprimido. Se ha sugerido que ambas características son consecuencias del método de compresión e influyen en la resistencia del comprimido. Por un lado, se cree que la importancia de la fragmentación de las partículas está relacionada con la formación de pequeñas partículas que constituyen el comprimido, con lo que se desarrollará un gran número de puntos de contacto entre las partículas en la que se formarán los enlaces. En cuanto a la deformación permanente, se ha explicado como un efecto sobre la superficie de contacto en los puntos adecuados entre las partículas, con el consiguiente incremento de la fuerza de los enlaces, aunque la importancia relativa que tienen estos mecanismos para la unión entre partículas en el comprimido y la resistencia que el comprimido ejerce contra la fractura aún no está totalmente aclarada. Con respecto a la deformación elástica, que es recuperable, que se considera como mecanismo perturbador más que inductor de enlaces. Una mala compactibilidad, definida como una baja resistencia del comprimido y decaído o laminado, se ha atribuido a las propiedades elásticas del sólido. En la Tabla 14 se resumen las ventajas y desventajas de los distintos mecanismos de compresión en relación con la capacidad de las partículas de formar comprimidos. En la Tabla 17 se mencionan las ventajas y desventajas de los distintos mecanismos de compresión.

Tabla 17. Ventajas y desventajas de los distintos mecanismos de compresión. (Aulton, 2002).

<b><i>Mecanismo de compresión.</i></b>	<b><i>Ventajas.</i></b>	<b><i>Desventajas.</i></b>	<b><i>Otros.</i></b>
Fragmentación.	Sin efecto de la forma de la partícula. Baja sensibilidad de los aditivos. Importante resistencia a la tensión.	Puede provocar la fractura de los comprimidos (decapado, etc.)	La capacidad de formar enlaces (y la resistencia del comprimido) dependen del grado de fragmentación de las partículas.
Deformación plástica.	Resistencia a la fractura de los comprimidos (decapado, etc.)  Importante resistencia a la tensión.	Sensible a los aditivos y variaciones de la forma de las partículas originales.	La capacidad de formar enlaces (y la resistencia del comprimido) dependen del grado de fragmentación de las partículas.
Deformación elástica.	-----	Puede provocar la fractura de los comprimidos (decapado, etc.)	-----
Deformación dependiente del tiempo.	-----	Sensible a la tensión. Propenso a cambiar la resistencia del comprimido después de la compactación por la relajación de la tensión.	-----

En ocasiones, se considera que una de las propiedades más importantes de las partículas de cara a la resistencia mecánica del comprimido es su tamaño antes de la compactación y en la bibliografía se pueden encontrar varias relaciones empíricas entre las dimensiones de las partículas antes de la compactación y la resistencia mecánica del comprimido resultante. Como norma, se asume que un tamaño de partícula original más pequeño aumenta la resistencia del comprimido, pero también, se ha sugerido que el efecto del tamaño original de las partículas está limitado, en términos relativos, por la compactabilidad del polvo, con la posible excepción de las partículas muy pequeñas (micronizadas).

Los datos publicados demuestran que se pueden obtener relaciones variables y a veces complejas entre el tamaño de partícula y la resistencia al comprimido, con unos valores máximos y mínimos para la resistencia del comprimido. Las relaciones complejas se podrían asociar con un cambio de la forma, estructura (como la formación de agregados) o el grado de desorden de las partículas de un

tamaño dado. Parece también que un aumento de la presión de compactación resalta la relación entre el tamaño original de partículas y la resistencia del comprimido en términos absolutos.

Se han publicado varias expresiones que cuantifican la relación entre la resistencia del comprimido y el tamaño original de las partículas, como las siguientes:

$$F = Kd^{-2}$$

Donde F es la fuerza (N) necesaria para romper el producto compacto, d es el diámetro (m) de la partícula y K, a son constantes. Por tanto, la expresión describe la suposición general de que la resistencia del comprimido aumenta cuando disminuye el tamaño de la partícula en original.

Algunos estudios han descrito específicamente el efecto que tiene la forma de la partícula original sobre la resistencia del comprimido. Los resultados indican que una mayor irregularidad de la partícula mejora la compactibilidad en el caso de partículas que se fragmenta hasta un grado limitado durante la compresión. Sin embargo, la forma original de las partículas no afecta en la resistencia del comprimido con aquellas partículas que se fragmentan en exceso durante la compresión. Además, un aumento de la presión de compactación aumenta la diferencia absoluta de la resistencia del producto compacto elaborado con partículas originales de distintas formas, es decir, que las características de la forma de las partículas que se fragmentan mucho durante la compresión no parecen afectar a la microestructura y la resistencia de la tensión de los comprimidos, pero si cuando las partículas se fragmentan de forma limitada.

### **3.5.3. Compactación de gránulos**

La justificación del proceso de granulado de una mezcla de polvos antes del tableado se ha comentado anteriormente, siendo una de las razones garantizar una buena compactibilidad. Cuando se compactan los granulados se afectará la compactibilidad de la masa como consecuencia de las características mecánicas de las partículas primarias. Por ejemplo, es frecuente que el material propenso al decaído muestre esta tendencia ya en forma de granulado. Sin embargo, el diseño del proceso de granulación, como el método de granulación, también afectará a la compactibilidad de los gránulos. Tales condiciones del proceso controlarán las propiedades físicas de los agregados formados, por ejemplo, la distribución intragranular del aglutinante y la porosidad del granulado.

Los comprimidos formados a partir de un granulado pueden describirse en términos físicos como granulados que se unen mediante enlaces intergranulares. Cuando se someten a una carga, los comprimidos formados a partir de los granulados fallan como consecuencia de la ruptura de estos enlaces, por lo que la fuerza de enlace de estas uniones intergranulares y la estructura de los poros formados entre los granulados serán importantes de cara a la resistencia de los comprimidos a la tensión. La evolución de la microestructura intergranular del comprimido depende de las propiedades físicas de los gránulos antes de la compresión, pero también de su composición.

Por lo tanto, para generar la compactibilidad de los gránulos se deben controlar dos factores principales;

La composición de los gránulos (p. ej., elección del material de relleno y del aglutinante). La propiedades físicas de los gránulos (p. ej., la porosidad y la resistencia mecánica).

En cuanto a las propiedades físicas de los gránulos, la porosidad, la resistencia al cizallamiento (corte) durante la comprensión y la forma, son las propiedades más importantes que influyen en la compactabilidad. En términos generales, cuanto más aumente la porosidad, disminuya la resistencia al cizallamiento durante la comprensión y aumente la irregularidad (Figura 16), más aumentará la compactabilidad de los gránulos. Como se ha comentado anteriormente, los gránulos farmacéuticos parecen fragmentarse solo hasta un punto durante la comprensión. Ya se ha comentado la importancia que tienen estas propiedades de los granulados para la compactabilidad por las relaciones secuenciales que aparecen entre el carácter físico original de los gránulos, el grado de deformación que sufre durante la comprensión, la superficie de contacto y geometría de los poros intergranulares del comprimido formado. La formación de grandes zonas de contacto intergranulares y un sistema cerrado de poro favorece una resistencia alta del comprimido.

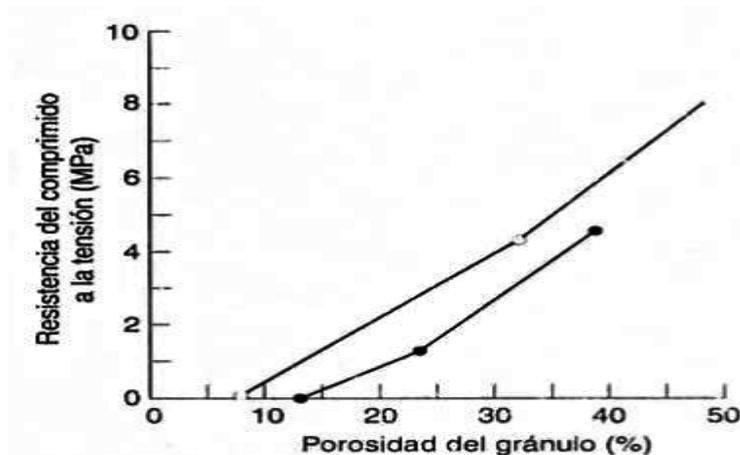


Ilustración 19. Resistencia a la tensión de los comprimidos formados por gránulos de las varias porosidades y dos formas distintas. Círculos blancos: gránulos irregulares. Círculos negros: gránulos prácticamente esféricos. Aulton M. 2002. Pág. 437

Tradicionalmente, el método más importante que permitía controlar la compactabilidad de los gránulos ha sido añadir un aglutinante al polvo que se va a granular, lo que normalmente se hace añadiendo el aglutinante en forma disuelta para generar gránulos de aglutinante-sustrato.

Una mayor cantidad de aglutinante puede conseguir una mayor compactabilidad, pero no es la norma general. La importancia que tiene la presencia del aglutinante para la compactabilidad de este tipo de gránulos puede explicarse de dos formas. En primer lugar, se ha sugerido que los enlaces intergranulares que afectan a las superficies de gránulos recubiertos por el aglutinante se pueden definir como comparativamente fuertes, es decir, difíciles de romper. En segundo lugar, los aglutinantes son sustancias comparativamente más deformables, lo que puede reducir la resistencia al cizallamiento (corte) durante la comprensión de todo el gránulo, y de esa manera, facilitar su deformación durante la comprensión.

Se ha llegado a proponer un mayor grado de deformación del gránulo para aumentar su compactabilidad, por lo que el aglutinante podría tener una doble función en la compactabilidad de los gránulos, es decir, aumentar la deformación del gránulo y aumentar la resistencia de los enlaces. La combinación de los materiales de relleno de cara a la dureza y dimensiones de las partículas

puede afectar a la resistencia al cizallamiento (corte) durante la compresión y en consecuencia, a las propiedades de deformación de los gránulos durante la compresión, si es obvia la presencia del aglutinante en los gránulos.

La preparación de los gránulos de aglutinante-partículas normalmente tiene la intención de diseminar el aglutinante homogéneamente por todo el gránulo, es decir, todas las partículas de sustrato quedan más o menos cubiertas por una capa aglutinante. Sin embargo, es posible que el aglutinante se concentre en regiones diferentes dentro de los gránulos, por ejemplo, por la migración del disolvente durante el secado. En la bibliografía se ha planteado la importancia que tiene una distribución relativamente homogénea frente a la localización periférica del aglutinante, es decir, la concentración en la superficie del gránulo, argumentándose que una localización periférica del aglutinante en los gránulos antes de la compresión debería ser una ventaja, ya que de este modo se puede aprovechar mejor el aglutinante para formar los enlaces intergranulares.

No obstante, también se ha argumentado en sentido contrario, es decir, la distribución homogénea del aglutinante es una ventaja para compactibilidad de los gránulos. Esta observación se aplicó asumiendo que, debido a la alta deformación y cierto grado de desgaste que sufren los gránulos durante la compresión, se formarán nuevas superficies extragranulares que tienen su origen en el interior del gránulo. Cuando el aglutinante se distribuye homogéneamente estas superficies formadas durante la compresión mostrarán también una alta capacidad de enlace.

#### **3.5.4. Los problemas de resistencia mecánica** (PROBLEM SOLVER, 1999).

La resistencia mecánica de las tabletas puede ser descrita de varias maneras, incluyendo la fuerza requerida para fracturar. La fuerza de ruptura llamada es la medida más común (resistencia a la compresión es un término equivocado). Resistencia a la abrasión superficial es también una prueba popular y se expresa en términos de un valor de friabilidad.

Entre los problemas con la integridad mecánica de los comprimidos se encuentran durante la fabricación; el decapado, laminación, astillado, la resistencia a la ruptura y la adherencia (picking) de material al punzón.

La fuerza de un comprimido puede estar influenciada por los siguientes parámetros:

- Fuerza de compactación y velocidad de compactación
- El mecanismo de deformación dominante (s)
- Factores de formulación, por ejemplo, el aglutinante y lubricante
- Humedad

## Decapado y Laminación

El decapado es el fenómeno en el que la parte superior de la tableta se separa horizontalmente en tapas durante la eyección, o durante la manipulación posterior. Algunos de los factores que pueden contribuir a este defecto se enumeran en la Tabla 18. El fracaso de las tabletas a lo largo de varios planos horizontales se llama laminación y los mismos factores pueden contribuir a este problema. Además, la relajación de las diversas regiones de la tableta, a medida que emergen de la matriz durante la expulsión, puede ser un factor si la unión es débil y la recuperación viscoelástica es pronunciada. El problema a veces se puede evitar mediante el uso de matrices cónicas, es decir, la parte superior del orificio de la matriz tiene que tener una conicidad hacia el exterior de 3 ° a 5 °.

Tabla 18. Algunas Causas del Decapado.

Relacionadas con el proceso	Relacionados con la Formulación
Aire atrapado	Insuficiente unión efectiva (por razones ya discutidas)
Fuerza de compactación excesiva	Contenido de humedad (por ejemplo, bajo nivel de que conduce a la pérdida de la capacidad de unión)
Elección de malas herramientas	Excesiva recuperación elástica (puede ser necesario añadir componentes plásticos)
Herramientas dañadas	
Incorrecto ajuste de barrido	Cambio en la morfología (por ejemplo, incapacidad para la salida del aire)

## Astillado

A veces cuando a los comprimidos se les retira la presión, operaciones de recubrimiento, o durante la manipulación posterior se encuentra que faltan pequeños tozos en sus bordes. Este fallo se describe como astillado y, además de las deficiencias evidentes de la formulación, puede ser causado por condiciones de compactación que hacen comprimidos demasiado blandos o demasiado quebradizo. Un ajuste incorrecto de la máquina, especialmente la expulsión de la placa de despegue y manejo excesivamente riguroso de tabletas a granel después de dejar la presión, pueden ser factores adicionales. La pruebas de friabilidad es un buen indicador de una tendencia inherente para un determinado lote de producto para astillado y debe ser una prueba en proceso de verificación.

## Grietas por Tensión

A veces pequeñas grietas finas, se puede observar en la superficie superior e inferior de comprimidos, o más raramente en la pared lateral (Figura 18). Estos se conocen como grietas por tensión y, en algunos casos, puede ser un problema incipiente que no se detecta hasta que se hacen intentos para recubrir los comprimidos, durante el empaquetado, o en la inspección visual final. Cabe señalar que el recurso por agrietamiento bajo tensión puede implicar cambios significativos en la formulación o el proceso, incluyendo la geometría en el proceso de operación.

## **Adherencia**

En algunos casos, una pequeña cantidad de material del comprimido pueden pegarse al punzón, y esto se conoce como adherencia. En el proceso de operación, esto se repite en muchas ocasiones, el problema empeora a medida que más y más material se añade a la que ya pegada, a la cara del punzón. El problema tiende a ser más frecuente en los punzones superiores. Entre las soluciones de este fenómeno son los enumerados en la Tabla 18. Uno de los procedimientos más útiles para determinar la causa de este problema en particular implica la recuperación de una pequeña cantidad del material de los punzones a la que está adherida. Este material se analiza para determinar si es rica en cualquiera de los componentes de la mezcla, incluyendo el nivel de humedad. Este procedimiento es ahora perfectamente factible con los instrumentos analíticos sofisticados disponibles en la actualidad.

## **Compresión**

En aplicación de la fuerza externa, el volumen aparente puede ser reducido por varios mecanismos anteriormente mencionados. La importancia de estos mecanismos de deformación para el proceso de formación de comprimidos es que si se produce una fractura frágil durante los procesos de descarga y de expulsión, a continuación, la estructura del comprimido puede fallar. Del mismo modo, ya que el comportamiento elástico es espontáneamente reversible, el comprimido debe ser lo suficientemente fuerte como para dar cabida a esta recuperación elástica sin fallo. Debido a que la mayoría de las formulaciones de comprimidos son mezclas y muchos de ellos contienen compuestos orgánicos, la secuencia de eventos a medida que aumenta la fuerza aplicada es probable que sea el límite de empacamiento de partículas, dando lugar a una cierta deformación elástica.

Sin embargo, en muchos sistemas farmacéuticos, cuando la fuerza aplicada excede el límite elástico del material. Posterior la compresión será entonces debido a una deformación visco-elástica o plástica y / o fractura quebradiza, dependiendo de si el material es dúctil (deforma con facilidad) o quebradizo.

## **Consolidación**

En el tableteado, la consolidación es debido principalmente a la aproximación cercana de la superficie de entre una y otra de las partículas, facilitando la unión intermolecular por fuerzas de van der Waals, por ejemplo. Alternativamente, puesto que toda la carga aplicada debe ser transmitida a través de puntos de contacto partícula-partícula, las presiones considerables pueden desarrollar en estos puntos. Esto puede causar un calentamiento por fricción con una posibilidad de la fusión localizada, especialmente si está presente un sólido de punto de fusión baja. La liberación de presión resultante del esfuerzo local en el punto de contacto conduciría a una resolidificación, formando un puente entre las partículas. De ello se deduce que el proceso de consolidación estará influenciada por:

- La naturaleza química de la superficie
- La extensión disponible de la superficie
- La presencia de contaminantes de la superficie

- Las distancias intersuperficiales

Es fácil ver cómo los tres últimos de estos factores podrían afectar el proceso de compactación, ya que si grandes superficies limpias pueden ser puestos en contacto íntimo, a continuación, la unión debe ocurrir. La frágil ruptura (y deformación plástica) debe generar superficies limpias y que la fuerza aplicada asegure el mantenimiento en estrecha proximidad. Por supuesto, a medida que avanza la compactación, algunas de las uniones que se forman se romperán para facilitar la compresión adicional. Sin embargo, el efecto total es por lo general un número creciente de áreas unidas.

También es importante apreciar que después de haber compactado el material, la carga debe estar retirada y la tableta tiene que ser expulsada de la matriz. Esto introducirá nuevas tensiones en ella. Por lo tanto, en el punto de carga máxima aplicada, una estructura que es fuerte suficiente para dar cabida a las nuevas tensiones debe ser desarrollada. En otras palabras, la resistencia mecánica de la tableta será un reflejo del número de supervivientes uniones después de que sale de la presión. Por otra parte, la deformación plástica no es reversible espontáneamente, pero esto depende del tiempo, y por lo tanto, la velocidad de presión del comprimido puede ser un factor importante. Sin embargo, continuar la deformación plástica durante la descarga y salida puede liberar las presiones inducidas que durante estas partes del ciclo de formación de comprimidos, y por lo tanto evitar el fallo estructural de la tableta.

### **Compresibilidad**

Un extremo finito para el proceso de compresión se produce cuando los espacios de aire son completamente eliminados. Con frecuencia hay una relación inversa entre la porosidad residual y la fuerza del compacto. Este cambio de la porosidad de la masa de tabletas durante el ciclo de formación de comprimidos es un medio conveniente y valioso de seguir el grado de compresión alcanzado como resultado de la fuerza aplicada. Varios trabajadores obligación de analizar las parcelas porosidad frente a la fuerza, y muchas ecuaciones han sido propuestas para la región en la que la mayoría de la fuerza tabletas se producen. Todas estas ecuaciones incluir un término de la porosidad inicial de la masa, justo antes de aplicar la carga. Esto significa que para una determinada fuerza aplicada, la porosidad final depende de la porosidad inicial.

Sin embargo, no hay ecuación universal que describe el comportamiento de una amplia gama de materiales a lo largo del perfil de la fuerza entera.

### 3.6. Compresión directa.

La Compresión Directa consiste en compactar los comprimidos de manera directa a partir del material en polvo sin modificación de su naturaleza física. Los materiales involucrados en esta vía deben poseer propiedades cohesivas y de fluidificación que hacen posible la compresión directa.

(Remington, 1995).

Hasta finales de 1950 la gran mayoría de los comprimidos producidos en el mundo fueron fabricados por un proceso que requería la granulación de los ingredientes en polvo antes del tableado. El propósito principal de la etapa de granulación es producir una mezcla de ingredientes activos y excipientes con un flujo libre y que sea compresible. La disponibilidad de nuevos excipientes o nuevas formas de excipientes antiguos, particularmente de diluyentes y aglutinantes, y la invención de nuevas (o la modificación de antiguas) tableadoras han permitido la compresión de comprimidos por un procedimiento mucho más simple que es la compresión directa. Sin embargo, a pesar de las muchas ventajas evidentes de tablear por compresión directa, no ha sido universalmente adoptado incluso en aquellos casos en los que parecen ser técnicamente factible y ventajosa. (Lieberman y Lachman, 1990).

El término compresión directa fue utilizado ampliamente para identificar la compresión de un solo compuesto cristalino (generalmente una sal inorgánica tal como cloruro de sodio, bromuro de sodio, o bromuro de potasio) en un compacto sin la adición de otras sustancias. Pocas sustancias químicas poseen las propiedades de flujo, lubricación y cohesión bajo presión para hacer tales compactos. Además la dosis efectiva de la mayoría de los activos es tan pequeña que ese tipo de compresión directa no es práctica.

El término de compresión directa se utiliza ahora para definir el proceso por el cual los comprimidos se comprimen directamente a partir de mezclas del ingrediente activo y excipientes adecuados (incluyendo diluyentes, desintegrantes, y lubricantes) los cuales deben fluir uniformemente hacia la cavidad de la matriz y convertirse en un compacto firme y estable. Ningún pre-tratamiento de las mezclas de polvo mediante procedimientos de granulación húmeda o seca es necesario.

El advenimiento de la compresión directa fue hecho posible por la disponibilidad comercial de los vehículos para tabletas compresibles directamente, los cuales poseen buena fluidez y compresibilidad. El primer vehículo fue la lactosa spray-dried, (que a pesar de que posteriormente se demostró que tienen deficiencias en términos de compresibilidad y la estabilidad del color), inicio la "revolución de la compresión directa". Otros diluyentes de compresión directa se introdujeron comercialmente en la década de 1960, que incluyen: celulosa microcristalina, el primer diluyente y aglutinante seco eficaz; Sta-Rx almidón 1500, un almidón comprimible que mantiene sus propiedades de desintegración; Emcompress, un fosfato dicálcico de flujo libre; y una diversidad de azúcares para compresión directa. Al mismo tiempo se han desarrollado grandes avances en la maquinaria de compresión de tabletas, tales como mejoras en la alimentación positiva forzada de la matriz y etapas de precompresión las cuales facilitan el tableado por compresión directa.

La compresión directa no debe ser concebida como una modificación simplificada del proceso de granulación para la fabricación de tabletas. Se requiere un nuevo enfoque y crítica para la selección de materias primas, propiedades de flujo de las mezclas de polvos, efectos de variables de formulación sobre la compresibilidad. Durante el proceso de granulación húmeda, las propiedades originales de las materias primas son, en gran medida, completamente modificadas; como resultado una nueva materia prima, la granulación, está sujeta a la compresión. Muchas inadecuaciones de las materias primas están cubiertas durante la etapa de granulación. Esto no ocurre en compresión directa, y por lo tanto las propiedades de todos y cada uno de los materiales son mezclados, se vuelven extremadamente críticos en la etapa de compresión de tabletas. Las ventajas y desventajas de la compresión directa se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Ventajas y desventajas de la compresión directa (Lieberman y Lachman, 1990).

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menos pasos de manufactura</li> <li>2. Reducción del tiempo de proceso</li> <li>3. Disminución del costo del equipo (espacio y mantenimiento).</li> <li>4. Reducción del requerimiento del costo de energía (secado)</li> <li>5. Uniformidad del tamaño de partícula</li> <li>6. Optimiza la desintegración y la disolución.</li> <li>7. Disminución en el riesgo de contaminación cruzada</li> <li>8. Método fácil para formular con activos termolábiles o hidrolábiles</li> <li>9. Proceso económico</li> <li>10. Eliminación de calor y humedad</li> <li>11. Mayor estabilidad</li> <li>12. Comprimidos con menores tiempos de desintegración.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Las propiedades de los activos y los excipientes se hacen más críticas.</li> <li>2. Posibilidad de segregación</li> <li>3. Precio alto del diluyente/aglutinante.</li> <li>4. Comprimidos más duros</li> <li>5. Mayor desgaste en los punzones</li> </ol>

## **Capítulo 4. Parte Experimental**

#### **4.1 Equipos y Material de laboratorio**

- Friabilador Erweka TA3R
- Granulador Erweka
- Tableteadora excéntrica instrumentada Korsch EK-0/DMS, con juego de punzones cóncavos de 11 mm de diámetro.
- Vernier Mitutoyo Absolute Digimatic.
- Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB204-5
- 1 Durómetro Varian Benchsaver™ Series
- 1 Desintegrador MAYASA

#### **Material de laboratorio**

- 1 Ángulo de reposo
- 1 Probeta de 100 ml
- 3 Vasos de precipitado de 100 ml
- 2 Espátulas
- 2 Cucharones
- Juego de Tamices MONT-INOX
- Bolsas de Plástico
- Malla 14,16
- Cilindro de acero con base de goma
- 1 Cristalizador

## 4.2 Descripción del plan experimental de mezcla placebo

El trabajo experimental de la producción de tabletas sin principio activo (placebo), se dividió en dos etapas;

### 4.2.1 Primera etapa

#### EXCIPIENTES

Ingrediente	Componente
ALUBRA	(Lubricante)
AVICEL DG	(Diluyente/Aglutinante)

### Preparación de la mezcla para compresión del lote placebo

En esta etapa se llevó a cabo la preparación de las mezclas a comprimir de acuerdo a la formulación de la tabla 20.

Tabla 20. Formulación De Las Tabletas Placebo

Componente	%	Cantidad mg/tableta	Cantidad g/lote
ESTEARIL FUMARATO SODICO (ALUBRA)	0.5	2.5	7
AVICEL DG	99.5	497.5	1393
TOTAL	100 %	500 mg	1400 g

## Procedimiento

1. Pesar cada uno de los ingredientes de la formulación.
2. Tamizar de seguridad de cada uno de los ingredientes con malla No. 20
3. Mezclar todos los ingredientes de la formulación en una bolsa de plástico, durante 10 minutos.
4. Efectuar la pruebas reológicas.
5. Volver a mezclar todos los ingredientes de la formulación en una bolsa de plástico, durante 5 minutos.
6. Agregar el polvo a la Maquina Tableteadora.
7. Ajustar la Masa, Dureza requerida, a la Tableteadora.
8. Obtener los "slugs"
9. Evaluar los "slugs"; Diámetro, Espesor, Dureza, Friabilidad, mínimo 10 comprimidos para cada prueba.
- 10. Triturar de los "slugs"**
11. Tamizar con malla No. 16
12. Mezclar el tamizado en una bolsa de plástico, durante 10 minutos.
13. Efectuar las pruebas reológicas.
14. Agregar el polvo a la Maquina Tableteadora.
15. Ajustar la Masa, Dureza requerida, en la Tableteadora.
16. Obtener los Comprimidos
17. Evaluar los Comprimidos; Diámetro, Espesor, Dureza, Friabilidad, mínimo 10 comprimidos para cada prueba.

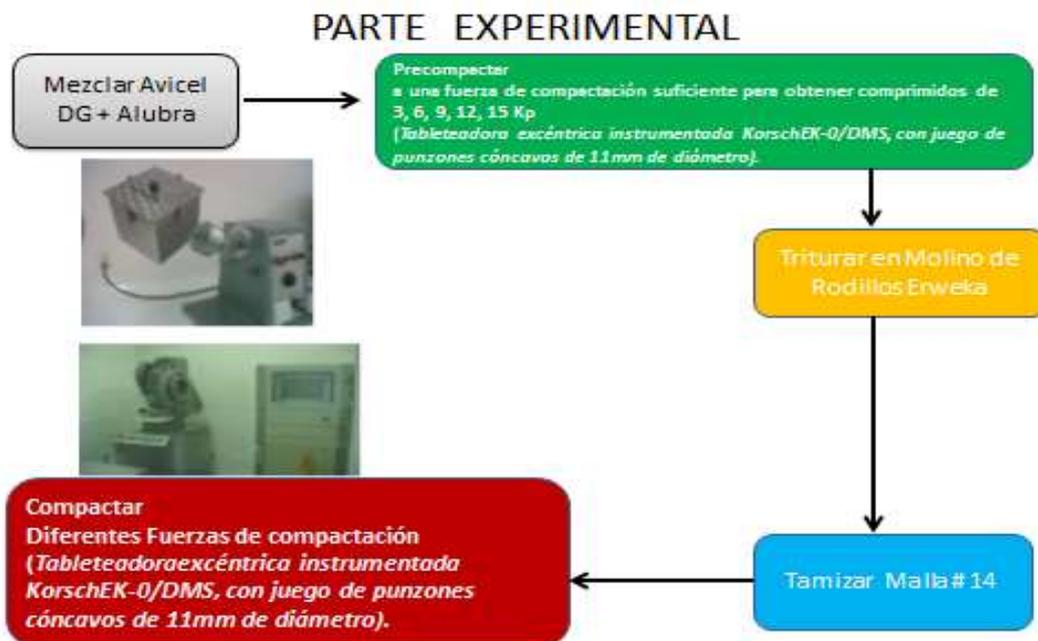


Ilustración 20. Procedimiento de Operación a la Mezcla Placebo

### 4.3 Descripción del plan experimental de mezcla con Acetaminofén.

El trabajo experimental se dividió en dos etapas de la mezcla con principio activo. La primera etapa involucra la preparación de las mezclas para producción de slugs por compresión directa y la evaluación de densidades y propiedades reológicas de las mismas. La segunda etapa corresponde a la fabricación de comprimidos y la evaluación de las características farmacotécnicas de los mismos. La tercera etapa involucra la trituración de los "slugs", y al polvo triturado se hacen las evaluaciones de densidad y preparaciones reológicas. La cuarta etapa corresponde a la fabricación de los comprimidos y la evaluación de las características farmacotécnicas de los mismos.

#### 4.3.1 Segunda etapa

##### Principio activo y excipientes

Ingrediente	Componente
ACETAMINOFÉN	(Principio Activo)
ACDISOL	(Desintegrante)
AEROSIL	(Deslizante)
ALUBRA	(Lubricante)
AVICELDG	(Diluyente/Aglutinante)

#### 4.3.2 Preparación de la mezcla para compresión del lote con principio activo

En esta etapa se llevó a cabo la preparación de las mezclas a comprimir de acuerdo a la formulación de la tabla 21.

Tabla 21. Formulación de las Tabletas con Acetaminofén

Componente	%	Cantidad mg/tableta	Cantidad g/lote
ACETAMINOFÉN USP	60	300	360
CROSCARMELOSA SODICA (ACDISOL)	2	10	12
ESTEARIL FUMARATO SODICO (ALUBRA)	1	5	3
AEROSIL	0.5	2.5	6
AVICEL DG	36.5	182.5	219
TOTAL	100 %	500 mg	600 g

## Procedimiento

1. Pesar cada uno de los ingredientes de la formulación.
2. Tamizar cada uno de los ingredientes con malla No. 20
3. Mezclar todos los ingredientes de la formulación en una bolsa de plástico, durante 10 minutos.
4. Efectuar la pruebas reológicas.
5. Volver a mezclar todos los ingredientes de la formulación en una bolsa de plástico, durante 5 minutos.
6. Agregar el polvo a la Maquina Tableteadora.
7. Ajustar la Masa, Dureza, y la Fuerza de Compresión requerida a la Tableteadora.
8. Obtener los "slugs"
9. Evaluar los "slugs"; Diámetro, Espesor, Dureza, Friabilidad, mínimo 10 comprimidos para cada prueba.
- 10. Triturar los "slugs"**
11. Tamizar con malla No. 16
12. Mezclar el tamizado en una bolsa de plástico, durante 10 minutos.
13. Efectuar la pruebas reológicas.
14. Volver a mezclar el tamizado en una bolsa de plástico, durante 5 minutos.
15. Agregar el polvo a la Máquina Tableteadora.
16. Ajustar la Masa, Dureza, y la Fuerza de Compresión requerida en la Tableteadora.
17. Obtener los Comprimidos
18. Evaluar a los Comprimidos; Diámetro, Espesor, Dureza, Friabilidad, mínimo 10 comprimidos para cada prueba.

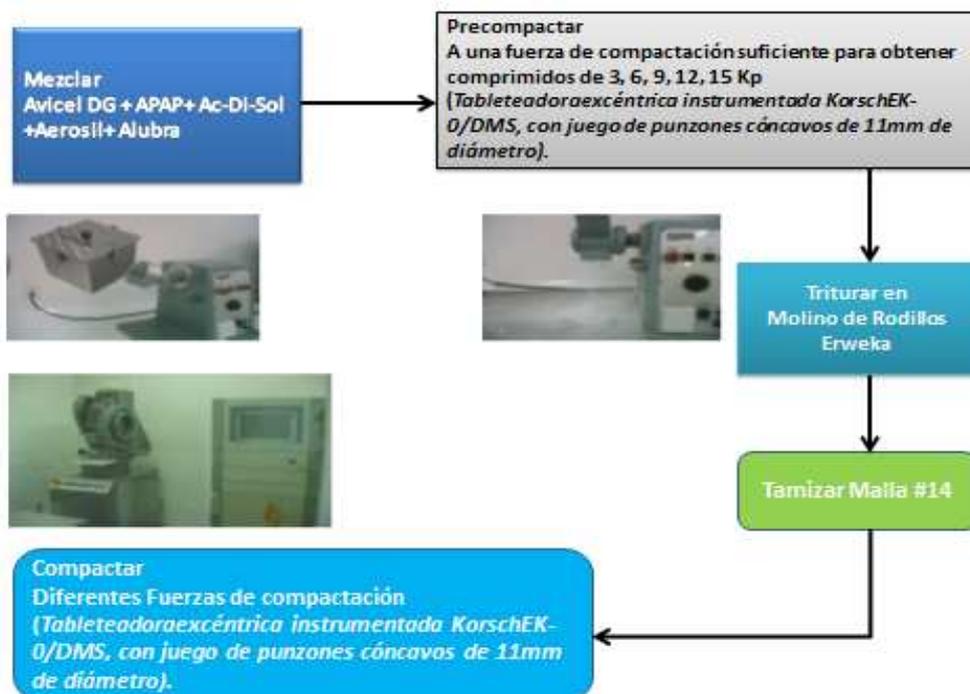


Ilustración 21 Procedimiento de Operación a la Mezcla con Acetaminofén

#### 4.4 Evaluación de las propiedades reológicas de la mezcla.

**Flujo a través de un embudo;** El comportamiento de los materiales se estudió midiendo el tiempo en segundos, requerido por 100 g de la mezcla para pasar a través de un embudo. Las determinaciones se repitieron al menos 3 veces.

**Cinética de consolidación;** Una probeta graduada se empleó para seguir la evolución de la densidad aparente bajo una serie de asentamientos controlados. Se emplearon 100 g de la mezcla, para cada número de asentamientos se llevaron tres determinaciones, se estudió la cinética promedio y se anotaron algunos volúmenes en particular; al principio de la prueba que es  $V_0$  y después de los 300 asentamientos. Estos volúmenes permiten el cálculo de:

**Densidad aparente:** Volumen que ocupa un sólido incluyendo el volumen de los espacios vacíos (aire) entre las partículas y el aire intraparticular dividida por el volumen que ocupa dicha masa.

$$\rho_{ap} = M/V$$

M=Masa de la muestra en gramos

V= Volumen de la muestra en  $\text{cm}^3$

$\rho_{ap}$  = Densidad Aparente ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )

**Densidad compactada:** Densidad Consolidada; Es la masa del material dividida entre el volumen que ocupa, dicha masa, ya que no se incluyen los espacios por el aire interparticular, aunque aún se encuentran mínimos poros interparticulares.

$$\rho_c = M/V_f$$

M=Masa de la muestra en gramos

V= Volumen Final de la muestra en  $\text{cm}^3$

$\rho_c$  = Densidad Consolidada ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )

**Índice de compresibilidad de Carr:** Evalúa la aptitud de cierto polvo a modificar su densidad bajo el efecto de un asentamiento o una serie de estos, cuando se presenta un índice alto, el polvo no fluye libremente lo que ocasiona que la tolva se bloquee en su salida.

$$I.C = [(\rho_c - \rho_{ap})/\rho_c] 100$$

$\rho_c$  = Densidad Consolidada ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )

$\rho_{ap}$  = Densidad Aparente ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )

**Índice de Hausner:** Evalúa la fricción interparticular, flujo y por lo tanto las propiedades de reordenamiento. Altos valores indican alta cohesión interparticular, la cual reduce las propiedades de flujo.

$$I.H = \rho_C / \rho_{AP}$$

$\rho_C$  = Densidad Consolidada ( $\text{g/cm}^3$ )

$\rho_{ap}$  = Densidad Aparente ( $\text{g/cm}^3$ )

**Ángulo de reposo estático;** Se define como el ángulo entre la horizontal y la pendiente de una pila del material. En esta prueba se colocaron 100 g dentro del cilindro hueco cerrado en su parte inferior con un tapón de hule. El cilindro se retira cuidadosamente en posición vertical y la pila del material se forma dentro de la superficie del tapón de hule. El ángulo de reposo se midió con la ayuda de un transportador el menos en tres puntos diferentes de la pila del material y la prueba se realizó por triplicado.

- Es una medida relativa de la fricción entre las partículas del polvo pero también es una medida de la cohesión de las partículas finas.

#### 4.5 Evaluaciones a comprimidos.

El diámetro y el espesor son pruebas de control de calidad para asegurar que cumple las especificaciones marcadas ya sea por la secretaria de salud, Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) o por cualquier otro organismo gubernamental.

Respecto al diámetro no deben existir variaciones entre lotes ni dentro de ellos además de ser uniforme para que no se atasquen las líneas alimentadoras de comprimidos.

El diámetro debe ser de acuerdo al tipo de paciente al que va dirigido el comprimido y a la dosis del fármaco, ya que no se pueden administrar comprimidos de gran diámetro a niños o a personas con cierto tipo de enfermedades.

**Espesor;** Se determinó el espesor a 10 comprimidos empleando un vernier digital y se calcularon los espesores promedio.

El espesor de la tableta se controla en cada lote de producción. El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de granulación y en la presión aplicada en el proceso de manufactura así como en la velocidad de compactación.

Es una característica importante para contar las tabletas en máquinas envasadoras, si las tabletas son más gruesas de lo especificado puede ser que una cantidad dada ya no quepan en el envase. Las maquinas cuentan las tabletas por su espesor uniforme, ya que miden la altura de una columna que contiene cierta cantidad de tabletas y el envasado se lleva a cabo dejando caer continuamente columnas de tabletas de la misma altura.

En ambos parámetros se permite una variación de  $\pm 5\%$ . Para medir ambos parámetros se puede utilizar un vernier digital o un micrómetro en general, el comprimido debe ser medido con cuidado y se deben de utilizar cuando menos 5 comprimidos.

**Dureza:** La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso, depende de la dureza.

Durante el tableteado se hacen determinaciones de la dureza para ajustar la presión en la máquina tableteadora. Si la tableta es demasiado dura, puede ser que no se desintegre en un lapso establecido o que no satisfaga la especificación para la disolución. Si es demasiado blanda, no soportara la manipulación del proceso ulterior, como las operaciones de cobertura o de envasado y transporte.

Se les determinó dureza (resistencia a la ruptura) a 10 tabletas, mediante un durómetro Varian VK200.

**Resistencia a la ruptura;** Es la fuerza requerida para fracturar un espécimen a través de su diámetro.

La expresión matemática por lo cual es obtenida la resistencia a la ruptura es la siguiente;

Calculo de la resistencia a la fractura en tabletas de caras convexas;

$$RF = 10P/\pi D^2 [(2.84ha/D) - (0.126ha/hc) + (3.15hc/D) + 0.01]^{-1}$$

RF= resistencia a la fractura ( $\text{kpmm}^{-2}$ ) ó (MPa)

P= presión ejercida para la ruptura de la tableta (kp)

D= diámetro del comprimido (mm)

ha= altura del comprimido (mm)

hc= altura del cilindro (mm)

La fuerza aplicada resulta en alguna distorsión para la tableta. La distorsión causa desplazamientos moleculares en un plano vertical, lo que origina la ruptura.

Los factores que pueden alterar la resistencia a la ruptura son los siguientes:

- Alteraciones en la velocidad y fuerza de compresión.
- Cambios en la distribución del tamaño de partícula durante la granulación.
- Cambios de peso al momento de llenar la matriz.
- La matriz se ha llenado con partículas muy largas de baja densidad.
- El uso excesivo en cantidad de lubricante.

La importancia de medir la resistencia a la ruptura radica en;

- Se obtiene información acerca de la compactación
- Es un parámetro de caracterización de las propiedades del comprimido.
- Se debe de asegurar las fuerza de las tabletas resiste el manejo, de las mismas, en operaciones de envasado, almacenamiento y transporte.

Durante el tableteado se hacen determinaciones de resistencia a la ruptura para ajustar si es necesario, la presión de la tableteadora.

**Friabilidad;** Esta definida como la capacidad que tienen los comprimidos a resistir la aplicación de fuerzas tangenciales con una mínima pérdida de peso. En otras palabras es la medida de la resistencia de los comprimidos a la fricción. Generalmente se expresa en porcentaje y este indica el porcentaje de masa perdida ante la fricción.

$$\%F = [1 - (Pf/Pi)] \cdot 100$$

PF= Peso Final de la muestra

PI= Peso Inicial de la muestra

La friabilidad está relacionada con la habilidad de las tabletas a resistir tanto el choque como la abrasión sin sufrir fracturas durante la manufactura, empacamiento, transporte y manejo del comprimido por parte del paciente.

Se determinó el porcentaje de friabilidad de 10 comprimidos empleando un friabilizador ERWEKA TA 3R, trabajando a 25 r.p.m durante 4 minutos.

De manera general se una perdida menor del 0.8 % se considera satisfactoria.

## **Capítulo 5. Resultados y discusión**

## 5.1 Resultados reológicos de tabletas placebo.

### Reología

**Ángulo de reposo;** Es una medida relativa de la fricción entre las partículas del polvo pero también es una medida de la cohesión de las partículas finas.

Tabla 22. Criterio de Aceptación FDA

Propiedades de Flujo	Ángulo de Reposo (en grados)
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Adecuado (No se necesita ayuda)	36-40
Aceptable (Puede desmoronarse)	41-45
Pobre (Es necesario agitar o someter a vibración)	46-55
Muy pobre	56-65
Extremadamente pobre	<66

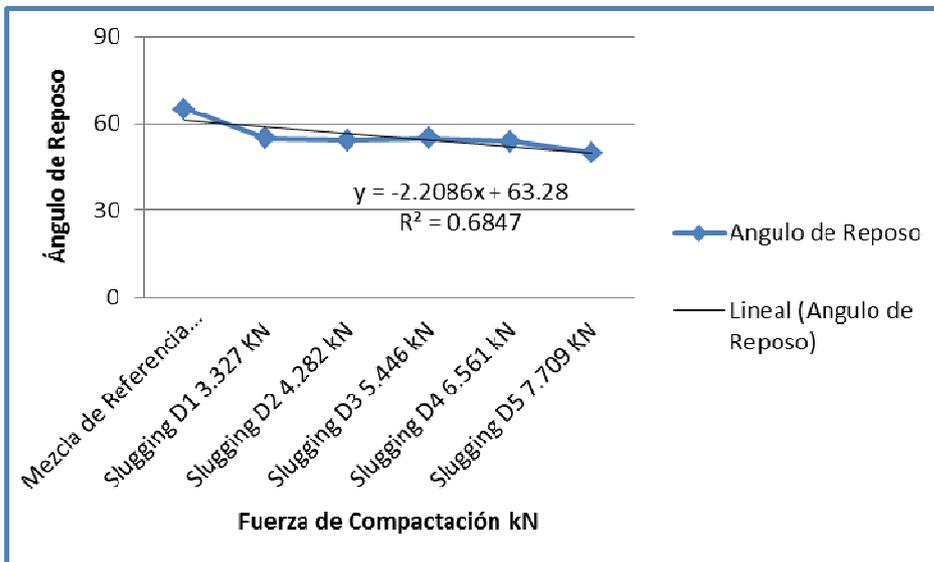


Ilustración 22. Ángulo de Reposo de Lote Placebo

## Especificaciones

**\*Mezcla de Referencia;** Es la mezcla inicial a la que no se le ha compactado a ninguna fuerza de compresión, la cual contiene 99.5% de Avicel DG y 0.5% de Alubra.

**\*Slugging D1 3.327 kN;** Es la mezcla triturada de los slugs, que fueron compactados a una fuerza de compresión de 3.327 kN.

**\*Slugging D2 4.282 kN;** Es la mezcla triturada de los slugs, que fueron compactados a una fuerza de compresión de 4.282 kN.

**\*Slugging D3 5.446 kN;** Es la mezcla triturada de los slugs, que fueron compactados a una fuerza de compresión de 5.446 kN.

**\*Slugging D4 6.561 kN;** Es la mezcla triturada de los slugs, que fueron compactados a una fuerza de compresión de 6.561 kN.

**\*Slugging D5 7.709 kN;** Es la mezcla triturada de los slugs, que fueron compactados a una fuerza de compresión de 7.709 kN.

Es importante señalar el comportamiento de la mezcla coprocesado Avicel DG (75% Celulosa Microcristalina - 25% Fosfato de Calcio Dibásico anhidro) con Alubra (Estearil Fumarato Sódico), en la cual la Celulosa Microcristalina tiene funciones aglutinantes y el Fosfato Dibásico anhidro tiene la capacidad de creación de nuevas áreas de superficie y entran en una proximidad tal, que se establece la atracción interparticular formando enlaces, y la función del Alubra es usado para facilitar la expulsión del comprimido para salir de la matriz para prevenir la fricción sobre los punzones y la cámara de compresión.

Retomando lo anterior, el ángulo de reposo en la mezcla es una prueba que nos predice del flujo de las partículas en la tolva de la tableteadora, en la ilustración 23, se evidencia que hay una disminución del ángulo de reposo en las mezclas recompactadas (“*slugging*”) con respecto a la mezcla de referencia, y también se relaciona que a mayor fuerza de compresión menor ángulo de reposo, la cual muestra un mejoramiento en las propiedades de flujo del material de acuerdo a la tabla 21, y se debe a las características mencionadas anteriormente del coprocesado Avicel DG, además tenemos que incluir las superficies de área que se producen por el papel que desempeña la trituración de los slugs y su recompactación. En conclusión se observa cierta cohesividad de las partículas, sin que esta pueda ser impedimento para el flujo.

**Índice de Hausner;** Evalúa la fricción interparticular, flujo y por lo tanto las propiedades de reordenamiento. Altos valores indican alta cohesión interparticular, la cual reduce las propiedades de flujo.

Tabla 23. Criterio de Aceptación. FDA

Índice de Compresibilidad (%)	Fluidez
<10	Excelente
11-15	Buena
16-20	Adecuada
21-25	Aceptable
26-31	Pobre
32-37	Muy pobre
>38	Extremadamente pobre

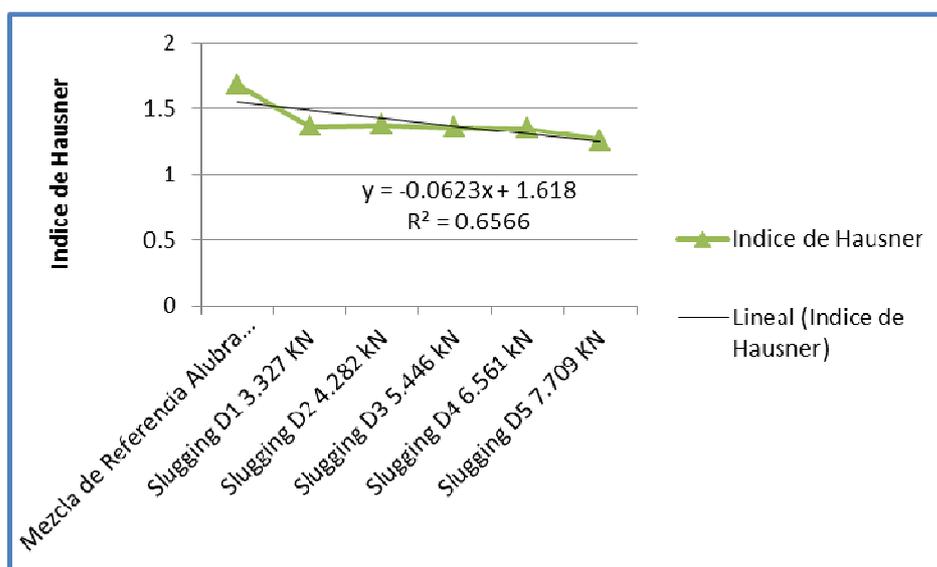


Ilustración 23. Índice de Hausner de Lote Placebo

Retomando la información inicial del Coprocesado Avicel DG, en la Ilustración 24 se evidencia que los valores que se obtuvieron oscilan entre (1.7-1.2), los cuales son característicos de materiales que presentan una fluidez regular, además que hay una disminución del Índice de Hausner en las mezclas recompactadas (“*slugging*”) con respecto a la mezcla de referencia, y se relaciona que a mayor fuerza de compresión menor índice de Hausner, la cual muestra un mejoramiento en las propiedades de flujo del material, como lo indica la Tabla 22.

**Índice de Carr;** Evalúa la propiedad de cierto polvo a modificar su densidad bajo el efecto de un asentamiento o una serie de estos (reacomodo ante los asentamientos), cuando se presenta un índice alto, el polvo no fluye libremente el cual ocasiona que la tolva se bloquee en su salida.

Tabla 24. Criterio de Aceptación. FDA

Índice de Compresibilidad (%)	Fluidez
1.00-1.11	Excelente
1.12-1.18	Buena
1.19-1.25	Adecuada
1.26-1.34	Aceptable
1.35-1.45	Pobre
1.46-1.59	Muy pobre
>1.60	Extremadamente pobre

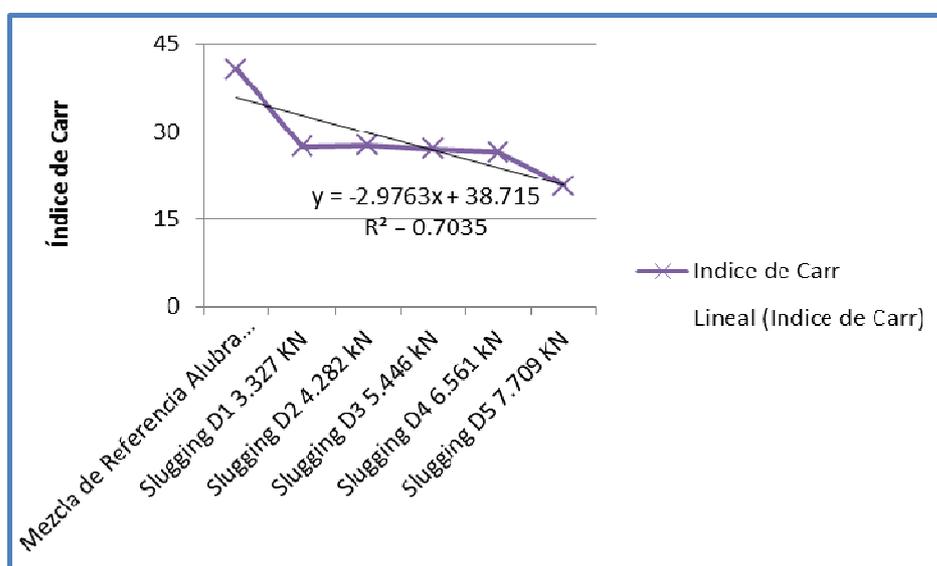


Ilustración 24. Índice de Carr de Lote Placebo

El Índice de Carr es una prueba que predice del comportamiento de la mezcla con respecto a la fluidez dentro de la cámara de compresión, en la Ilustración 25 se evidencia que los índices de Carr obtenidos que oscilan entre (40-20), los cuales son característicos de materiales que presentan una fluidez regular, además de que hay una disminución del Índice de Carr en las mezclas recompactadas (“slugging”) con respecto a la mezcla de referencia, y también se relaciona que a mayor fuerza de compresión menor índice de Carr, la cual muestra un mejoramiento en las propiedades de flujo del material, como lo indica la Tabla 23. En conclusión los valores obtenidos indican que el material reducirá su volumen con la fuerza de compresión de manera regular.

## 5.2. Pruebas farmacotécnicas a comprimidos placebo

### Dureza

En general las tabletas deben ser suficientemente duras para resistir el rompimiento durante el empaque, transporte y manejo (manipulación) normal, y suficientemente suaves para ser partidas, si es que el paciente debe tomar la mitad de la tableta, aunque esto no es recomendable.

Durante el tableteado se hacen las determinaciones de la dureza para ajustar la presión de la máquina tableteadora. Si la tableta es demasiado dura, puede que no se desintegre en el lapso establecido o que no satisfaga la especificación para la disolución; si es demasiado blanda, no soportara la manipulación del proceso ulterior, como las operaciones de cobertura o de envasado o transporte.

La Flecha indica que la dureza de los comprimidos se incrementa en general para todos los excipientes cuando se aumenta la fuerza de Compresión.

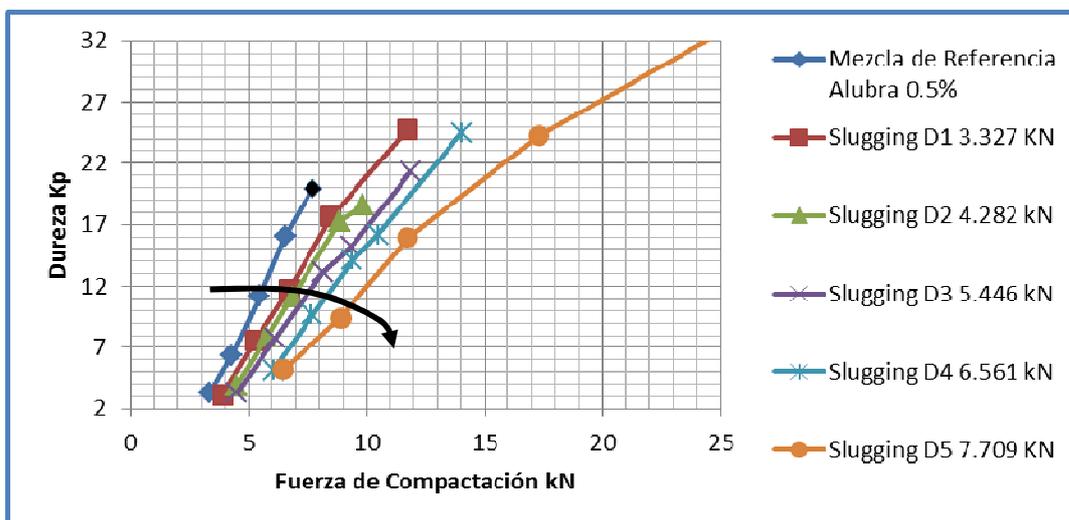


Ilustración 25. Dureza de Lote Placebo

Tabla 25. Especificación Estadística de la prueba de Dureza.

MATERIAL	ECUACIÓN	R <sup>2</sup>
MEZCLA DE REFERENCIA	$y=2.2157x$	0.7959
SLUGGING 1	$y=1.9176x$	0.8818
SLUGGING 2	$y = 1.7208x$	0.8315
SLUGGING 3	$y = 1.6018x$	0.8718
SLUGGING 4	$y = 1.5301x$	0.8546
SLUGGING 5	$y = 1.3026x$	0.9625

**X= Fuerza de compactación (kN)**

**Y= Dureza (kP)**

### Perfil de Compactabilidad

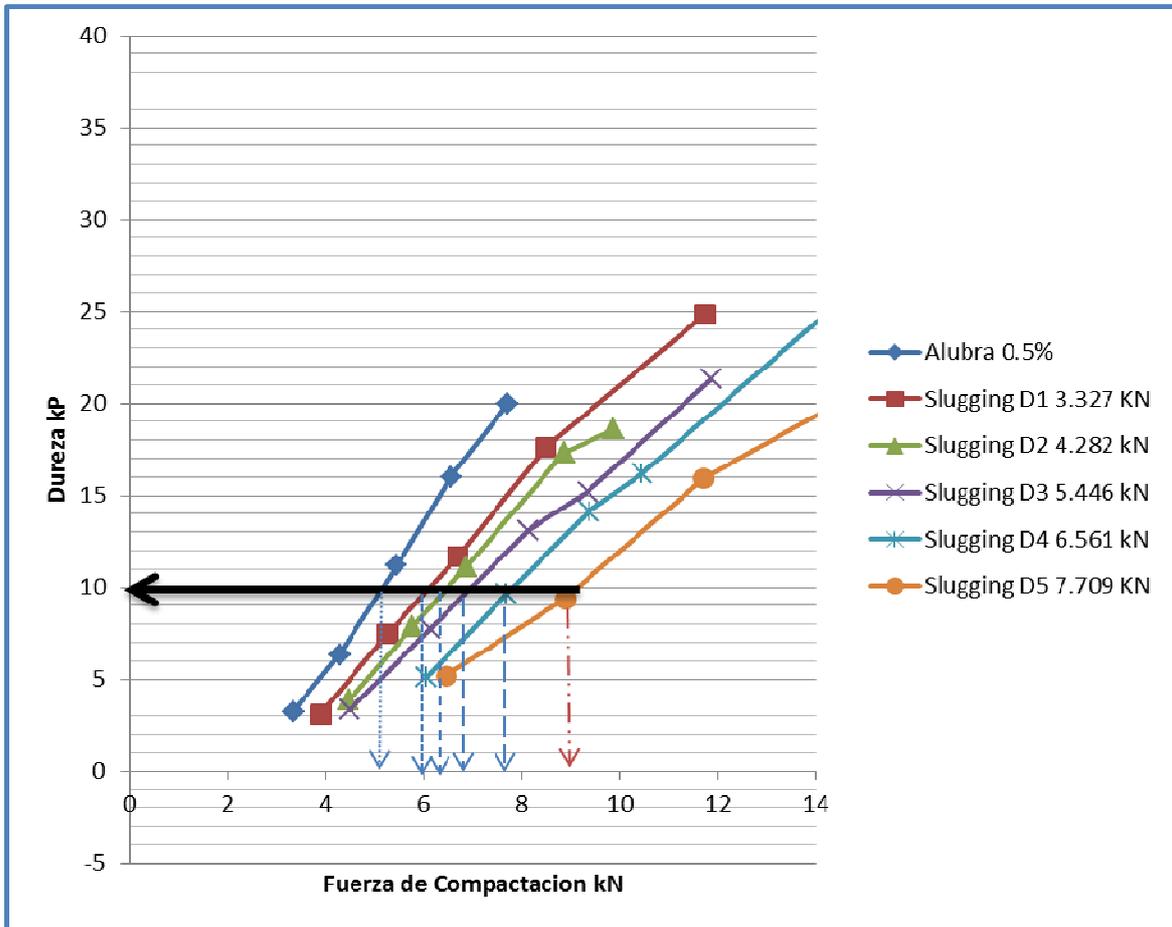


Ilustración 26. Perfil de Compactabilidad de Lote Placebo

Tabla 26. Especificación Estadística de la prueba de Compactabilidad.

MATERIAL	ECUACIÓN	R <sup>2</sup>
MEZCLA DE REFERENCIA	$y = 2.2157x$	0.7959
SLUGGING 1	$y = 1.9176x$	0.8818
SLUGGING 2	$y = 1.7208x$	0.8315
SLUGGING 3	$y = 1.6018x$	0.8718
SLUGGING 4	$y = 1.5301x$	0.8546
SLUGGING 5	$y = 1.3026x$	0.9625

X= Fuerza de compactación (kN)      Y= Dureza (kP)

En esta gráfica podemos ver que en todos los casos, hay un efecto desfavorable en la recompactabilidad que hay una relación inversamente proporcional entre la fuerza de compresión y la recompactabilidad entre los diferentes granulados, no obstante lo anterior, los valores de compactabilidad obtenidos aún en el caso menos favorable (Fuerza de Compactación 7.709 kN), este granulado sigue presentando excelentes propiedades de compactabilidad. RUGOSIDAD EN LA SUPERFICIE.

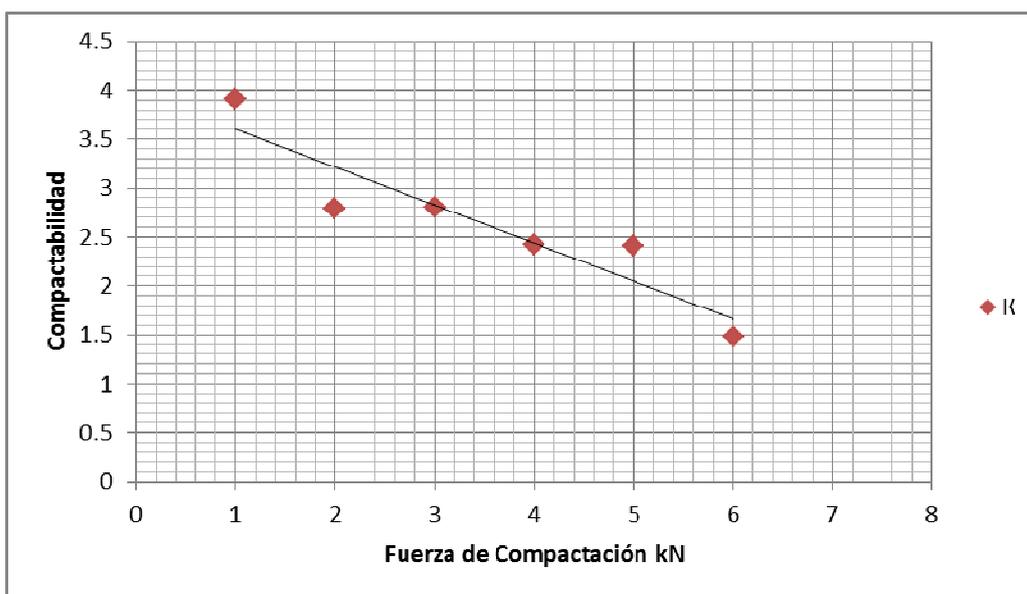


Ilustración 27. Pendientes de compactabilidad

La formación de un enlace en un proceso exotérmico, con lo cual se libera energía. Durante la expulsión del compacto, cuando se reduce la presión, muchos materiales producen compactos laminados o resultan en compactos con baja dureza. Estas observaciones indican la importancia del componente elástico de los materiales en el proceso de formación de una tableta.

## Resistencia a la ruptura

Tabla 27. CRITERIO DE ACEPTACIÓN

RESISTENCIA A LA RUPTURA	CARACTERISTICAS DE LA TABLETA
<1	Frágil, alto riesgo de ser dañado durante el tratamiento posterior
1<RESISTENCIA A LA RUPTURA>2	Puede ser sensible a alguna ampliación o al cambio de los parámetros del proceso.
>2	buenas tabletas, formulación sólida.

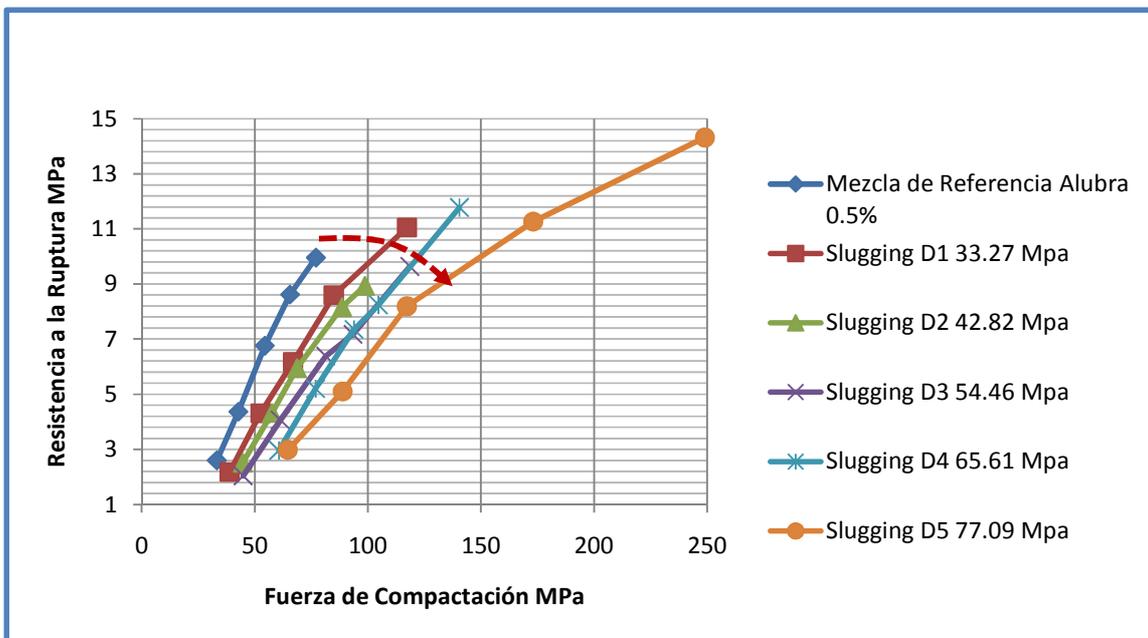


Ilustración 28. Resistencia a la ruptura de Lote Placebo

Tabla 28. Especificación Estadística de la prueba de Resistencia a la Ruptura.

MATERIAL	ECUACIÓN	R <sup>2</sup>
MEZCLA DE REFERENCIA	$y = 0.1222x$	0.9015
SLUGGING 1	$y = 0.0893x$	0.8645
SLUGGING 2	$y = 0.0816x$	0.7791
SLUGGING 3	$y = 0.072x$	0.7912
SLUGGING 4	$y = 0.0742x$	0.8201
SLUGGING 5	$y = 0.0587x$	0.8888

**X= Fuerza de compactación (MPa)**

**Y= Resistencia a la Ruptura (MPa)**

En la gráfica 29 se evidencia, que hay un aumento en la Resistencia a la Ruptura en las mezclas recompactadas (“*slugging*”) con respecto a la mezcla de referencia, y también se relaciona que a mayor fuerza de compresión mayor Resistencia a la Ruptura, Es importante señalar el comportamiento de la mezcla coprocesado Avicel DG (75% Celulosa Microcristalina - 25% Fosfato de Calcio Dibásico anhidro), en la cual la Celulosa Microcristalina tiene funciones aglutinantes y el Fosfato Dibásico anhidro tiene la capacidad de creación de nuevas áreas de superficie y entran en una proximidad tal, que se establece la atracción interparticular formando enlaces la cual muestra comprimidos más resistentes (duras), y un mejoramiento en las propiedades de compactación del material. Y también podemos observar que aún a fuerzas de compactación y recompactación muy bajas, se obtienen valores de Resistencia a la Fractura superiores a 2 MPa, características de una formulación robusta, los comprimidos que a partir de (2.03 MPa), la cual se podrá obtener una buena resistencia mecánica.

Finalmente la Dureza de los comprimidos es una función compleja que involucra varias propiedades del material como el tamaño de partícula, la forma y textura del material inicial, la forma en que se lleva a cabo la reducción del volumen y el ,mecanismo de enlace dominante.

## Friabilidad

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta en la cual se evalúa la resistencia de la misma, cuando es sometida a operaciones posteriores a su fabricación.

A pesar de que las tabletas cubran su requerimiento de dureza, es posible, que tengan tendencia a fragmentar o desmoronarse. Esta tendencia se cuantifica como friabilidad. Una pérdida menor al 0.8% se considera satisfactoria.

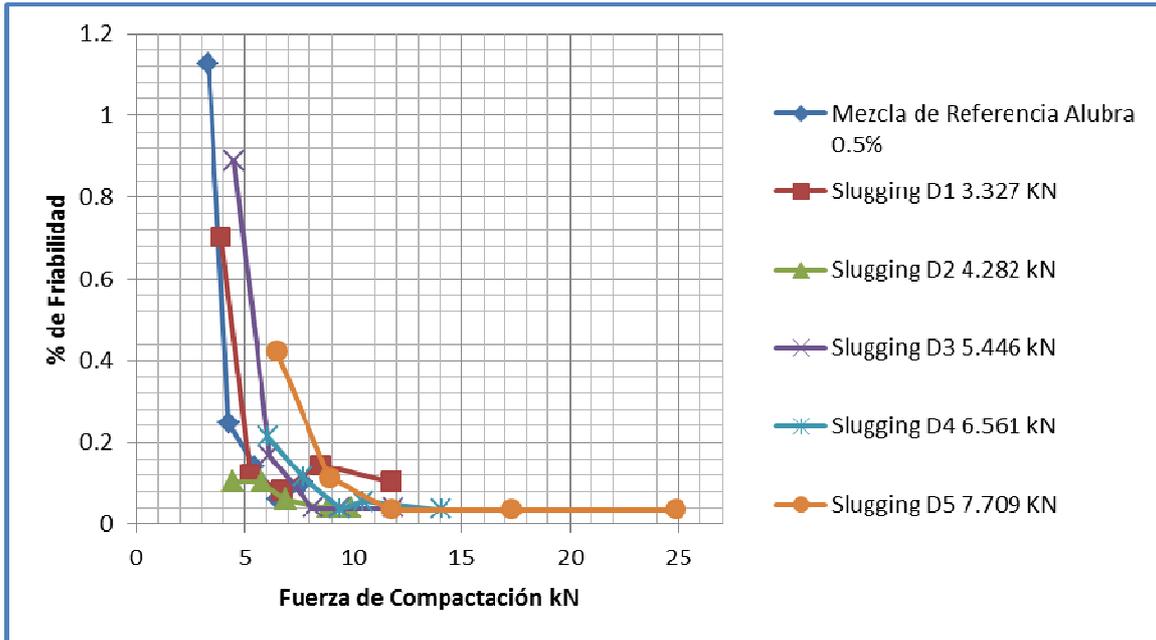


Ilustración 29. Friabilidad de Lote Placebo

Tabla 29. Especificación Estadística de la prueba de Friabilidad.

MATERIAL	ECUACIÓN	R <sup>2</sup>
MEZCLA DE REFERENCIA	$y = 0.0418x$	-0.349
SLUGGING 1	$y = 0.0214x$	-0.466
SLUGGING 2	$y = 0.008x$	-1.531
SLUGGING 3	$y = 0.0176x$	-0.307
SLUGGING 4	$y = 0.0074x$	-0.671
SLUGGING 5	$y = 0.0049x$	-0.498

**X= Fuerza de compactación (kN)**

**Y= % de Friabilidad**

En la gráfica se evidencia, que hay una disminución en la Friabilidad en las mezclas recompactadas (“*slugging*”) presentan desgaste por debajo del 1%, con excepción de la mezcla de referencia, y también se relaciona que a mayor fuerza de compresión menor Friabilidad, y se demuestran características de buenos comprimidos con buena resistencia al desgaste.

### Desintegración

Esta prueba sirve para determinar si las tabletas se desintegran dentro del tiempo establecido, cuando se las coloca en un medio líquido en las condiciones experimentales requeridas o involucradas.

Se llevaron a cabo las pruebas de desintegración fármacopeica, para cada uno de los lotes obtenidos. En todos los casos el tiempo de desintegración fue inmediato (segundos).

En virtud de lo anterior y con la finalidad de observar algunas diferencias para los diferentes lotes de comprimidos se llevó a cabo una prueba de desintegración pasiva, la cual consistió en la utilización de cristalizadores con 300 ml de agua destilada, a temperatura ambiente, dentro de los cuales se colocaron los comprimidos y se determinó el tiempo de desintegración de cada uno de ellos. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente gráfica.

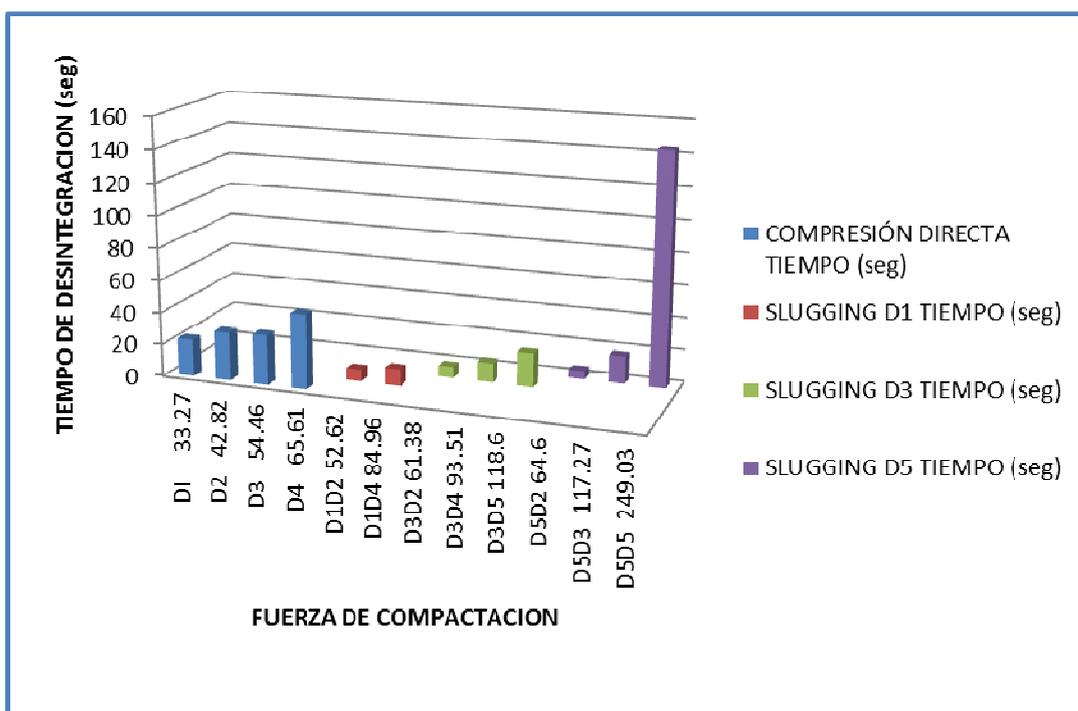


Ilustración 30. Desintegración de Lote Placebo

Los resultados obtenidos evidencian una relación directa entre la fuerza de compactación, dureza y el tiempo de desintegración, podemos observar que para los lotes de compresión directa o precompactado, el tiempo de desintegración más alto fue de 46.5 seg.

Para los comprimidos recompactados se observar una tendencia similar aunque los tiempos de desintegración son menores comparativamente con respecto a los de compresión directa. El mejoramiento en los tiempos de desintegración puede estar asociado al efecto de la granulación en seco la cual genera comprimidos con una mayor porosidad que favorece la penetración del medio líquido y por consiguiente la desintegración.

Salvo en el caso de los comprimidos recompactados a la mayor dureza y mayor fuerza de re compactación, donde se obtiene el tiempo de desintegración más alto y una desintegración no uniforme de los comprimidos, probablemente asociado a una menor porosidad intragranular de estos.

### 5.3. Resultados reológicos de tabletas con acetaminofén

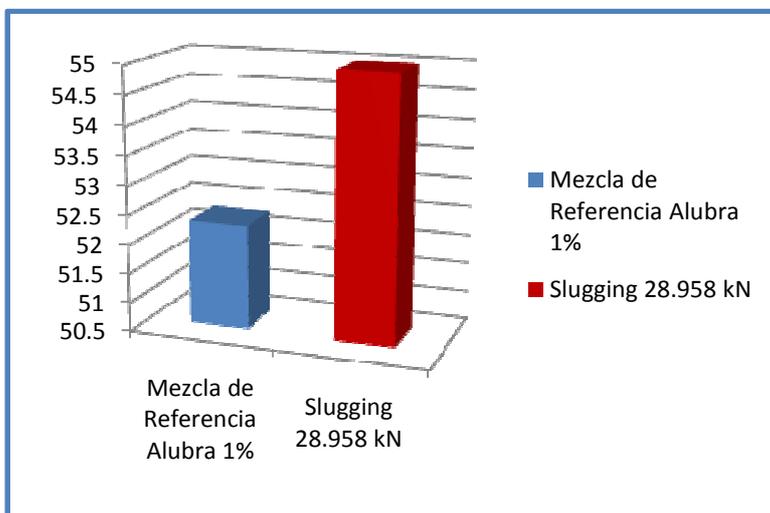


Ilustración 31. Ángulo de Reposo de Lote con Acetaminofén

#### Especificaciones

\***Mezcla de Referencia;** Es la mezcla inicial a la que no se le ha compactado a ninguna fuerza de compresión, la cual contiene 60% de Acetaminofén, 36.5% de Avicel DG, 1% de Alubra, 2% de Croscarmelosa Sódica y 0.5% de Aerosil.

\***Slugging 28.958 kN;** Es la mezcla triturada de los slugs, a la que se le compacto con la mayor compresión que fue de 28.958 kN.

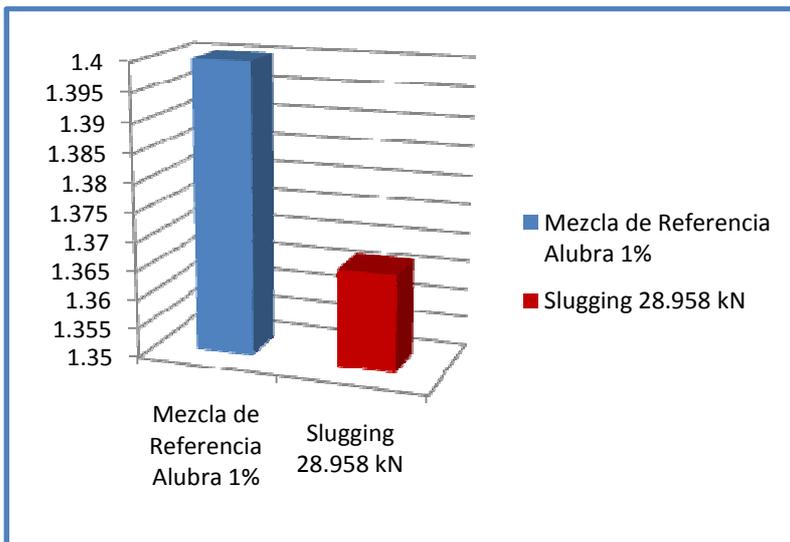


Ilustración 32. Índice de Hausner de Lote con Acetaminofén

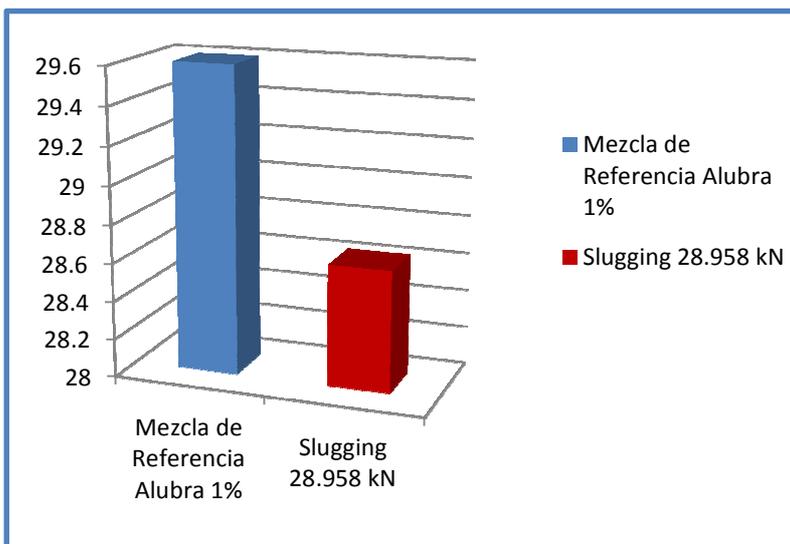


Ilustración 33. Índice de Carr de Lote con Acetaminofén.

Desde un punto de vista general los resultados para los granulados obtenidos presentan resultados desfavorables en cuanto a pruebas reológicas, no obstante lo anterior, el comportamiento de los granulados durante la compactación fue buena, ya que se lograron obtener comprimidos con una masa uniforme y con buenas características de resistencia.

#### 5.4. Pruebas farmacotécnicas a comprimidos con Acetaminofén

##### Dureza

El acetaminofén fue seleccionado como el fármaco modelo para desafiar al excipiente y sus propiedades de compactabilidad.

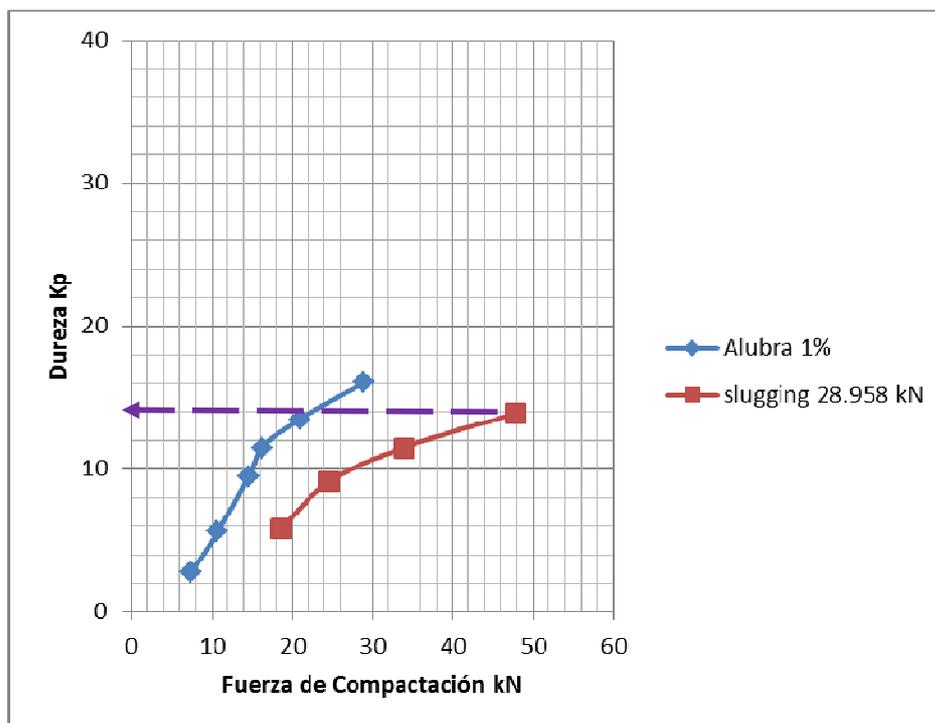


Ilustración 34. Dureza de Lote con Acetaminofén.

Tabla 30. Especificación Estadística de la prueba de Dureza.

MATERIAL	ECUACIÓN	R <sup>2</sup>
MEZCLA DE REFERENCIA	$y = 0.5988x$	0.9226
SLUGGING 28.958 kN	$y = 0.3156x$	0.8904

**X= Fuerza de compactación (kN)**

**Y= Dureza (kP)**

El Acetaminofén fue elegido como el fármaco típico de pobre cohesividad y pobre fluidez, lo cual lo hace un fármaco difícil de comprimir, además de que actúa como una barrera física entre las superficies de unión con los excipientes.

Y para resolver esta barrera física se seleccionó al coprocesado Avicel DG (75% Celulosa Microcristalina - 25% Fosfato de Calcio Dibásico anhidro) en la cual la Celulosa Microcristalina

tiene función de diluyente- aglutinante y el Fosfato Dibásico anhidro tiene la capacidad de creación de nuevas áreas de superficie y entran en una proximidad tal, que se establece la atracción interparticular formando enlaces. La función principal de este coprocesado es dotar de condiciones de compactabilidad al acetaminofén con la creación de uniones interparticulares como si fuera una red de pesca y de esta manera estabilizar el comportamiento elástico del acetaminofén.

En la ilustración 35 evidencia que al igual que en los comprimidos placebo, hay una caída en las propiedades de recompactabilidad, no obstante el Avicel DG sigue presentando una recompactabilidad suficiente para obtener comprimidos con buena resistencia mecánica, como se menciona en la tabla 26.

### Resistencia a la ruptura

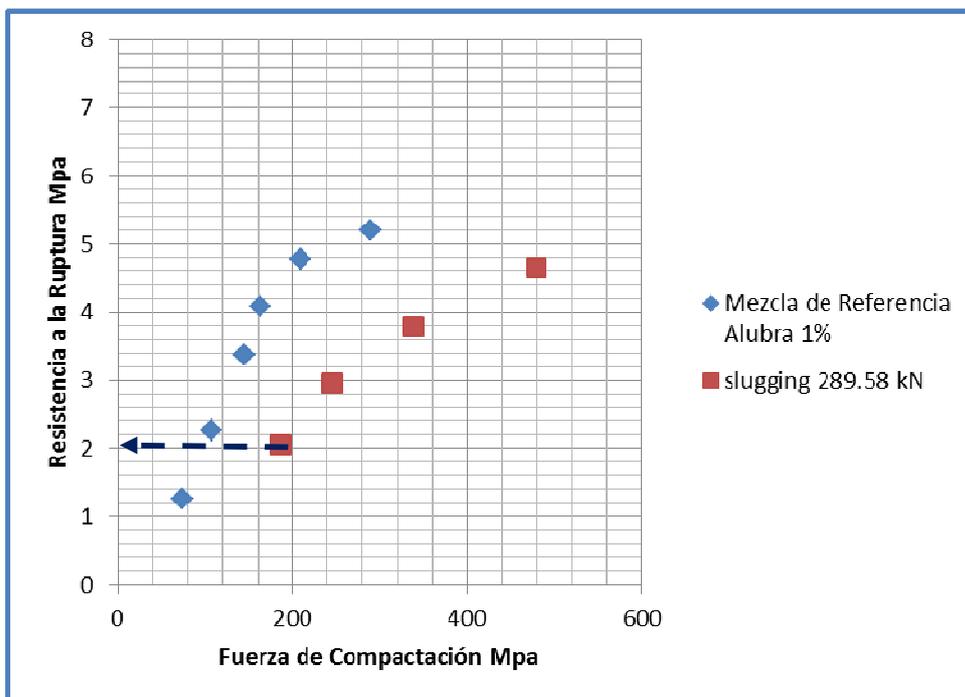


Ilustración 35. Resistencia a la Ruptura de Lote con Acetaminofén.

Tabla 31. Especificación Estadística de la prueba de Resistencia a la Ruptura.

MATERIAL	ECUACIÓN	R <sup>2</sup>
MEZCLA DE REFERENCIA	0.0208x	0.8679
SLUGGING 28.958 kN	y = 0.0105x	0.9047

X= Fuerza de compactación (MPa)

Y= Resistencia a la Ruptura (MPa)

En gráfica de Resistencia a la Fractura Vs Fuerza de Compactación se evidencia, que para la mezcla de referencia, a partir de los valores de 100 MPa y superiores se obtienen tabletas con una buena resistencia mecánica.

Mientras que para la mezcla recompactada a partir de una fuerza aproximada de 200 MPa, se empiezan a tener comprimidos con una buena resistencia mecánica.

En conclusión tanto el papel que desempeña el diluyente-aglutinante y la obtención de más área superficial tanto de la trituración de los slugs como del Fosfato de Calcio Anhidro, se obtienen comprimidos más resistentes (duros) y se evita parte de la recuperación elástica del Acetaminofén

### Friabilidad

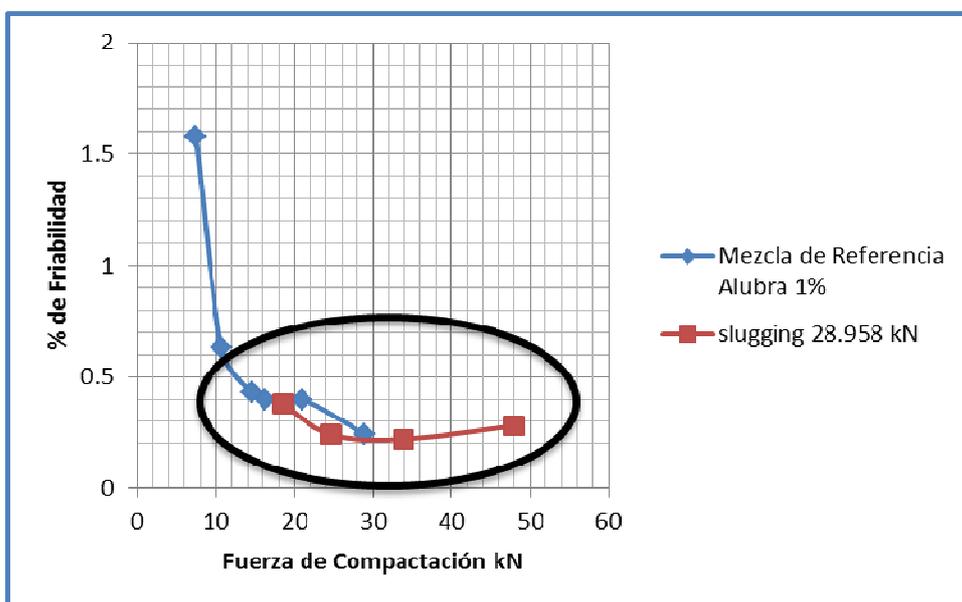


Ilustración 36. Friabilidad de Lote con Acetaminofén.

Tabla 32. Especificación Estadística de la prueba de Friabilidad.

MATERIAL	ECUACIÓN	R <sup>2</sup>
MEZCLA DE REFERENCIA	$y = 0.0242x$	-0.944
SLUGGING 28.958 kN	$y = 0.0077x$	-3.488

X= Fuerza de compactación (kN)

Y= % de Friabilidad

En la Ilustración 37 de Friabilidad, podemos ver que aún a fuerzas de Compactación bajas, que oscilan entre 15-50 kN, se presentan friabilidades menores al 1% de Friabilidad y se demuestran características de buenos comprimidos con buena resistencia al desgaste.

## Espesor

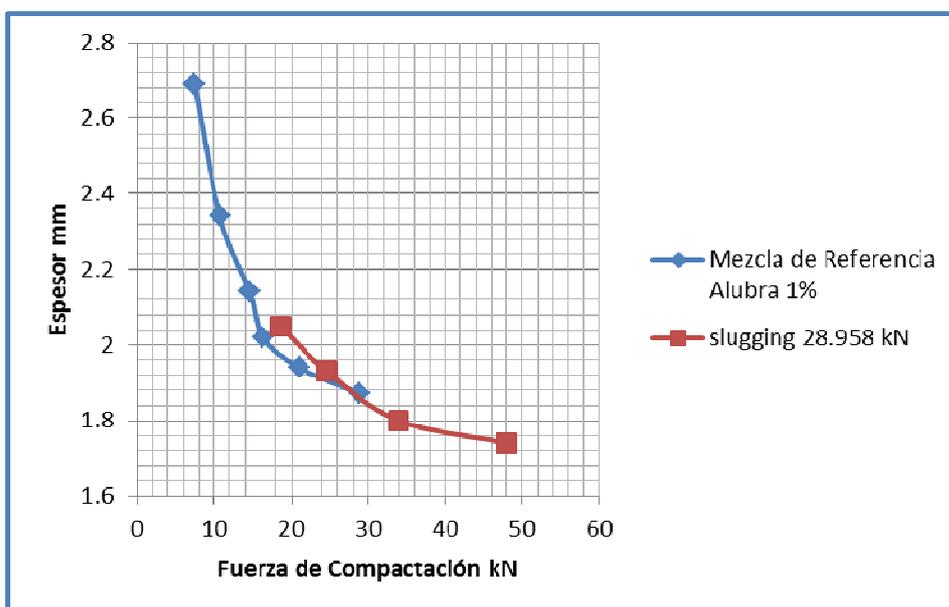


Ilustración 37. Espesor de Lote con Acetaminofén.

Tabla 33. Especificación Estadística de la prueba de Espesor.

MATERIAL	ECUACIÓN	R <sup>2</sup>
MEZCLA DE REFERENCIA	$y = 0.1058x$	-14.14
SLUGGING 28.958 kN	$y = 0.0523x$	-36.67

**X= Fuerza de compactación (kN)**

**Y= Espesor (mm)**

En la ilustración 38 evidencia que los comprimidos finales obtenidos del “*slugging*” o recompactado presentan un menor espesor, indicativo de comprimidos con una mayor densidad y menor porosidad, comparativamente con comprimidos sin recompactación.

## **Capítulo 6. Conclusiones**

## **6.1. Conclusión**

Se caracterizaron las propiedades de compactabilidad y recompactabilidad del coprocesado a base de Celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico anhidro en el proceso de granulación en seco por precompactación "*slugging*", en base a los resultados experimentales obtenidos, se concluye que:

Las evaluaciones micromeríticas y reológicas demuestran el cumplimiento de los objetivos de la granulación como son el incremento del tamaño de partícula, mejoramiento de las propiedades de flujo, disminución del ángulo de reposo así como la densificación de las formulaciones.

El nuevo excipiente, posee excelentes propiedades de compactabilidad, generando la formación de precompactos ("slugs") robustos de una dureza muy conveniente a través del proceso de precompactación en la máquina tableteadora monopunzónica, aún en el caso menos favorables en el cual se desafió el excipiente con una carga elevada de activo con muy bajas propiedades de compactabilidad.

Los estudios señalan que a pesar de la disminución en las propiedades de compactabilidad en el granulado obtenido por "*slugging*", estas siguen siendo muy convenientes para poder formar comprimidos con una buena resistencia mecánica aún a bajas fuerzas de compresión.

## **6.2. Conclusión general**

En base a los resultados obtenidos, se concluye que el coprocesado a base de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico, es un material que es factible para ser utilizado en un proceso de granulación en seco por precompactación "*slugging*" aún en condiciones desfavorables como lo demuestran las pruebas de desafío con el ingrediente activo de bajas propiedades de compactabilidad.

### 6.3. Bibliografía.

1. Amador G. Enrique. 1995. Caracterización física y mecánica de lactosas para compresión Directa. Tesis de Licenciatura. FES-Cuautitlán UNAM. Pp.14-18.
2. Aulton M. 2002; "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design"; International Student Edition. pp. 304-321, 347-668.
3. Banker G.S., Rhodes C. T., 1979, Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, USA
4. Bolhius, G., Chowman, Z. "Material for direct compaction". En Goran Alderborn y Christer Nyström. Pharmaceutical Power Compaction Technology. Vol. 71. Marcel Dekker. USA (1996).
5. Fachaux, M., Conflant, P. "Pure Paracetamol for direct compression part 1 development of sintered-like crystals of Paracetamol". Power Technology. Vol. 82 (1995).
6. FMC.2012.Problem Solver and reference manual.
7. García G. Elizabeth. 1998. Caracterización del quitosán como excipiente de compresión Directa. Tesis de Licenciatura. FES-Cuautitlán UNAM. Pp. 7-10.
8. Kibbe, A, Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press. 3a Edición USA (2004).
9. Helman J., 1981, Farmacotécnica teoría y práctica, Tomo VII, Cía. Editorial Continental, México.
10. <http://www.usedthermaloxidizers.com/> consultado 12 de octubre 2012.
11. <https://www.medicinescomplete.com/> consultado 12 de octubre 2012.
12. <http://faculty.missouri.edu/> consultado 12 de octubre 2012.
13. Kleinebudde P. 2004. Roll Compaction: Pharmaceutical applications. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 58: 1-3
14. Lachman L., 1986, The theory and practice of industrial pharmacy, Lea & Febiger, USA
15. Lieberman, H. A. & Lachman L. 1990. Pharmaceutical Dosage forms; Tablets. Marcel Dekker, INC. Tomo I. New York. pp 109-185.
16. Martin A., 1983, Physical pharmacy, Lea & Febiger, USA
17. NOM-073-SSA1-1993,1996, "Estabilidad de medicamentos", Diario Oficial de la Federación, México.
18. Problem Solver FMC Corporation, 1999
19. Remington, Farmacia. 1995 19 ed. Buenos Aires, Editorial Medica Panamericana.
20. Sánchez S. Maribel. 2003. Estudio comparativo de tres grados de emcofelR para determinar su equivalencia en compresión directa. Tesis de Licenciatura. FES-Cuautitlán UNAM. Pp. 31-33.
21. Stability of Acompounded Formulations. 2000. pag.1-2
22. Teng Y., Zihui Q. 2009. Systematical approach of formulation and process development using roller compaction. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 73: 1-4
23. USP 29 NF24. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. Estados Unidos. 8°ed. 2005, (1): 3017.
24. Wells James I., "Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances", Ed. Ellis Horwood Limited. England.1988. pp 196-211.

#### 6.4. Anexo

##### Alubra 0.5%

##### Reología

##### Compresión directa lote placebo

Tabla 34. Reología de la mezcla de Lote Placebo

Dureza	Ángulo de reposo	Velocidad de flujo g/seg	Densidad aparente (g)	Densidad consolidada (g)	Índice de Hausner	Índice de Carr
1	65	7.33333333	0.311	0.525	1.68	40.76

##### SLUGGING

Tabla 35. Reología de la mezcla Slugging de Lote Placebo

#Dureza	Angulo de reposo	Velocidad de Flujo (g/seg)	Densidad aparente (g)	Densidad consolidada (g)	Índice de Hausner	Índice de Carr
1	55	2.28	0.4437	0.611	1.37	27.38
2	54.3	9.37	0.5173	0.715	1.38	27.65
3	55	9.42	0.4923	0.674	1.36	26.95
4	54	8.9	0.5741	0.78	1.35	26.39
5	50	5.6	0.5966	0.752	1.26	20.66

Tabla 36. Uniformidad de peso (mg)

DUREZA	Fuerza de Compactación Mpa	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	PESO INICIAL	PESO FINAL	FRIABILIDAD	DESVEST	% CV
D1	33.27	503	480	509	501	479	511	506	492	492	407	455	4.973	4.917	1.12608084	30.5977486	6.72477992
D2	42.82	499	484	493	460	489	482	486	512	512	453	476	4.869	4.857	0.24645718	19.3045763	4.05558326
D3	54.46	499	483	463	483	472	483	501	520	507	511	505	4.925	4.918	0.14213198	18.2074466	3.60543497
D4	65.61	496	472	466	494	503	488	476	488	500	501	498.5	4.888	4.885	0.0613748	12.9974356	2.60730906
D5	77.09	497	502	469	513	469	507	488	508	499	483	490	4.936	4.931	0.1012966	15.7356637	3.21135993
D1D1	38.96	498	498	499	497	489	498	500	499	494	491	494.5	4.968	4.933	0.70450886	3.71333932	0.75092807
D1D2	52.62	477	485	486	478	480	482	485	484	483	477	477	4.823	4.817	0.1244039	3.46570499	0.72656289
D1D3	66.99	479	479	483	482	483	487	480	481	487	484	481.5	4.829	4.825	0.08283288	2.91547595	0.60549864
D1D4	84.96	487	490	478	487	484	486	489	490	486	483	485	4.86	4.853	0.14403292	3.65148372	0.75288324
D1D5	117.31	479	480	489	478	483	481	489	483	487	488	483.5	4.848	4.843	0.10313531	4.24394994	0.87775593
D2D1	44.74	500	507	503	502	513	501	499	501	509	509	504.5	4.848	4.843	0.10313531	4.74224513	0.93998912
D2D2	57.65	480	488	486	488	484	480	486	486	480	484	482	4.847	4.842	0.10315659	3.19026296	0.66188028
D2D3	68.71	488	479	488	493	488	493	490	483	486	482	485	4.871	4.868	0.061589	4.59468292	0.9473573
D2D4	88.68	490	492	489	489	490	489	496	486	491	497	493.5	4.909	4.907	0.0407415	3.34829973	0.67848019
D2D5	98.79	490	499	494	494	497	492	491	494	496	496	493	4.942	4.94	0.04046945	2.79085809	0.56609698
D3D1	44.91	505	490	491	483	485	488	489	483	495	486	495.5	4.901	4.857	0.89777596	6.60387092	1.33276911
D3D2	61.38	474	488	478	468	466	485	477	483	479	477	475.5	4.777	4.769	0.16746912	6.9482212	1.46124526
D3D3	81.41	493	493	492	492	494	486	496	501	489	501	497	4.935	4.933	0.04052685	4.71522357	0.94873714
D3D4	93.51	499	496	497	494	499	500	496	501	498	495	497	4.974	4.972	0.04020909	2.27303028	0.45735016
D3D5	118.6	493	491	488	493	492	492	490	492	496	491	492	4.913	4.911	0.04070832	2.0976177	0.42634506
D4D1	60.67	523	505	509	512	509	520	506	496	507	524	523.5	5.113	5.102	0.21513788	8.84998431	1.69054141
D4D2	76.92	523	516	513	521	522	515	523	518	519	503	513	5.177	5.171	0.11589724	6.09280085	1.18768048
D4D3	93.85	519	517	526	537	528	529	523	519	534	523	521	5.262	5.26	0.03800836	6.60387092	1.2675376
D4D4	104.74	530	536	534	533	535	540	537	529	533	540	535	5.351	5.348	0.05606429	3.71333932	0.69408212
D4D5	140.52	532	537	527	533	541	534	542	536	541	531	531.5	5.362	5.36	0.03729952	4.92612085	0.92683365
D5D1	64.6	510	529	520	514	524	509	522	517	518	507	508.5	5.172	5.15	0.42536736	7.07106781	1.39057381
D5D2	88.86	533	516	523	515	542	526	528	526	522	529	531	5.259	5.253	0.11409013	7.91622806	1.49081508
D5D3	117.27	516	531	534	530	532	529	535	522	531	527	521.5	5.292	5.29	0.03779289	5.77446486	1.10727994
D5D4	173.07	536	530	533	532	525	523	528	518	540	542	539	5.306	5.304	0.03769318	7.5284645	1.39674666
D5D5	249.03	533	518	532	522	543	534	528	537	529	523	528	5.3	5.298	0.03773585	7.51960401	1.42416743

Tabla 37. Resistencia a la ruptura (Mpa)

DUREZA	Fuerza de Compactación Mpa	Espesor	Diámetro	Espesor Vertical	Dureza kp	Resistencia a la ruptura	R.A.R Mpa
DI	33.27	7.17	11.195	5.28	3.25	0.25947469	2.59474687
D2	42.82	6.36	11.195	4.48	6.35	0.43627623	4.36276227
D3	54.46	5.755	11.2	3.9	11.19	0.67587336	6.75873355
D4	65.61	5.352	11.175	3.34	16.02	0.86147449	8.61474485
D5	77.09	5.062	11.19	3.1	19.96	0.99533083	9.95330827
D1D1	38.96	6.567	11.22	4.63	3.09	0.21824947	2.18249475
D1D2	52.62	5.63	11.2	3.63	7.5	0.43070758	4.30707583
D1D3	66.99	5.22	11.19	3.34	11.68	0.61702392	6.17023916
D1D4	84.96	4.938	11.17	3.02	17.63	0.85957909	8.59579094
D1D5	117.31	4.636	11.16	2.72	24.81	1.10505588	11.0505588
D2D1	44.74	6.2	11.22	4.21	3.87	0.25204344	2.52043439
D2D2	57.65	5.42	11.2	3.48	7.86	0.43218294	4.32182941
D2D3	68.71	5.24	11.19	3.41	11.1	0.59430864	5.94308637
D2D4	88.68	4.86	11.17	2.89	17.31	0.8164385	8.16438496
D2D5	98.79	4.835	11.17	3	18.6	0.89317092	8.93170925
D3D1	44.91	5.89	11.2	3.88	3.34	0.20370699	2.03706985
D3D2	61.38	5.2	11.18	3.27	7.77	0.4060148	4.06014803
D3D3	81.41	4.93	11.16	3	13.11	0.63805665	6.3805665
D3D4	93.51	4.82	11.16	2.9	15.2	0.71701916	7.17019157
D3D5	118.6	4.6	11.14	2.79	21.3	0.9636694	9.636694
D4D1	60.67	5.51	11.19	3.72	5.13	0.29589496	2.95894961
D4D2	76.92	5.22	11.18	3.46	9.63	0.52010167	5.20101668
D4D3	93.85	5.1	11.16	3.29	14.1	0.7355577	7.35557698
D4D4	104.74	5.02	11.16	3.19	16.2	0.82376656	8.23766559
D4D5	140.52	4.8	11.14	2.98	24.51	1.17773875	11.7773875
D5D1	64.6	5.46	11.19	3.73	5.19	0.29834174	2.98341738
D5D2	88.86	5.2	11.18	3.5	9.4	0.50985382	5.0985382
D5D3	117.27	4.92	11.15	3.3	15.94	0.8193407	8.19340699
D5D4	173.07	4.64	11.14	2.9	24.24	1.12618065	11.2618065
D5D5	249.03	4.47	11.12	2.7	32.56	1.4314474	14.314474

Tabla 38. Dureza (kP)

DUREZA	Fuerza de Compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	% CV
DI	33.27	4.1	3.6	2.6	3.7	3	3.1	2.5	2.6	4	3.3	3.25	0.58736701	18.07283096
D2	42.82	4.2	7.3	7.8	5.9	6.4	6.7	5.5	5.8	7.2	6.7	6.35	1.04482853	16.45399267
D3	54.46	11	13.1	8.2	10.6	8.7	10.7	12.5	12.8	12.3	12	11.19	1.68684452	15.07457125
D4	65.61	12.2	18.2	15.8	13.5	18.7	14.1	18.7	16.3	14	18.7	16.02	2.47512065	15.45019131
D5	77.09	23.3	18.3	25.4	19.6	22.2	19.9	16.6	11.7	20.7	21.9	19.96	3.83672314	19.22205981
D1D1	38.96	3.2	3.3	3.1	3.1	3	3.2	2.7	2.9	3.2	3.2	3.09	0.17919573	5.799214695
D1D2	52.62	8	7.6	6.9	7.2	7.7	7.4	7.7	7.9	7.4	7.2	7.5	0.34318767	4.575835618
D1D3	66.99	12.4	11.2	11.3	12.5	11.5	12.4	10.5	11.8	12.7	11	11.73	0.74543052	6.354906431
D1D4	84.96	17.8	18.2	17.6	17.8	18.3	17.6	17.7	18.9	15.8	16.6	17.63	0.87311702	4.952450491
D1D5	117.31	24.2	24.1	24.3	24.1	25.6	24.9	26	24.7	24.5	25.7	24.81	0.71406505	2.878134
D2D1	44.74	4.2	4	3.7	3.8	3.6	3.9	3.3	4.4	4	3.8	3.87	0.30930029	7.992255442
D2D2	57.65	6.8	7.9	7.8	9.5	7.5	8.7	7.5	7.9	7.3	7.7	7.86	0.7545418	9.599768493
D2D3	68.71	10.5	10.4	11.2	11.8	11.2	11.2	11.4	10.2	12.1	11	11.1	0.60369234	5.438669753
D2D4	88.68	16.7	18	18.4	16.5	17.7	15.4	16.2	18.1	18.6	17.5	17.31	1.05667192	6.104401642
D2D5	98.79	20	17.1	17.8	18.2	19	18.5	17.4	20.7	18.4	18.9	18.6	1.11355287	5.986843401
D3D1	44.91	2.8	3.2	2.6	4.2	3.1	3.3	3.7	3.6	3.1	3.8	3.34	0.48579831	14.54485964
D3D2	61.38	7.4	9.3	7	7.5	8	7.4	7.1	7.7	8	8.3	7.77	0.67667488	8.708814373
D3D3	81.41	10.9	12.4	12.5	13.4	12.7	13.2	14.2	15	14	12.8	13.11	1.13866393	8.68546098
D3D4	93.51	16.7	14	14.4	15.2	15.3	15.6	15.1	15.1	15.5	15.1	15.2	0.71647284	4.713637118
D3D5	118.6	20.8	20	23.7	21.5	20.1	22.5	20.1	24.6	20.4	19.6	21.33	1.72049734	8.066091627
D4D1	60.67	5.2	4.8	5.1	5.2	5.1	5.1	5.7	5.3	4.6	5.2	5.13	0.29078438	5.668311498
D4D2	76.92	11.9	9.3	7.9	10.7	9	10.6	8.4	9.1	9.8	9.6	9.63	1.18138337	12.26774008
D4D3	93.85	14.1	15.4	14.6	15.6	14.6	15.1	13.3	11.1	14.4	12.8	14.1	1.36869768	9.707075729
D4D4	104.74	16.1	15.9	16.9	18	16.1	15.7	16.4	16.7	16.4	13.8	16.2	1.06353708	6.565043676
D4D5	140.52	25	26.9	25.4	20.4	25.9	23.1	26.5	24.9	23.5	23.5	24.51	1.93531508	7.896022343
D5D1	64.6	6.2	5.2	6	4.6	3.5	5.1	5.6	5.5	4.6	5.6	5.19	0.7936554	15.2920115
D5D2	88.86	10.4	10.9	8.5	8.1	9.8	8.7	10.2	9.3	8.9	9.2	9.4	0.90308115	9.60724623
D5D3	117.27	13.2	14.7	18.1	18.3	14.2	15.9	12.7	18.6	13.4	20.3	15.94	2.69452119	16.90414799
D5D4	173.07	26.7	22.2	24.9	21.8	23.6	24.1	23.7	22.5	26.6	26.3	24.24	1.83072542	7.552497598
D5D5	249.03	31.6	33.3	33.4	31.3	32.5	31.5	34.6	30.1	35	32.3	32.56	1.53202843	4.705247022

Tabla 39. Diámetro (mm)

DUREZA	Fuerza de Compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	% CV
DI	3.327	11.19	11.19	11.2	11.19	11.2	11.18	11.19	11.2	11.19	11.2	11.195	0.00674949	0.060290179
D2	4.282	11.19	11.2	11.2	11.19	11.18	11.2	11.2	11.19	11.19	11.2	11.195	0.00699206	0.062456981
D3	5.446	11.2	11.19	11.19	11.18	11.19	11.16	11.19	11.16	11.18	11.2	11.2	0.01429841	0.127664349
D4	6.561	11.19	11.18	11.19	11.2	11.2	11.2	11.2	11.18	11.19	11.16	11.175	0.01286684	0.115139502
D5	7.709	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.17	11.18	11.2	11.2	11.2	11.19	0.01080123	0.096525777
D1D1	3.896	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	0	0
D1D2	5.262	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	1.8724E-15	1.67183E-14
D1D3	6.699	11.19	11.18	11.19	11.18	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	0.00421637	0.037679805
D1D4	8.496	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	0	0
D1D5	11.731	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	1.8724E-15	1.67782E-14
D2D1	4.474	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	11.22	0	0
D2D2	5.765	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	1.8724E-15	1.67183E-14
D2D3	6.871	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	0	0
D2D4	8.868	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	0	0
D2D5	9.879	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	11.17	0	0
D3D1	4.491	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	1.8724E-15	1.67183E-14
D3D2	6.138	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	1.8724E-15	1.67482E-14
D3D3	8.141	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	1.8724E-15	1.67782E-14
D3D4	9.351	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	1.8724E-15	1.67782E-14
D3D5	11.86	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	0	0
D4D1	6.067	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	0	0
D4D2	7.692	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	1.8724E-15	1.67482E-14
D4D3	9.385	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	1.8724E-15	1.67782E-14
D4D4	10.474	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	11.16	1.8724E-15	1.67782E-14
D4D5	14.052	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	0	0
D5D1	6.46	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	11.19	0	0
D5D2	8.886	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	11.18	1.8724E-15	1.67482E-14
D5D3	11.727	11.15	11.15	11.15	11.15	11.15	11.15	11.15	11.15	11.15	11.15	11.15	1.8724E-15	1.67932E-14
D5D4	17.307	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	11.14	0	0
D5D5	24.903	11.12	11.12	11.12	11.12	11.12	11.12	11.12	11.12	11.12	11.12	11.12	1.8724E-15	1.68385E-14

Tabla 40. Espesor (mm)

DUREZA	Fuerza de Compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	% CV
DI	3.327	7.17	7.17	7.17	7.16	7.17	7.16	7.17	7.17	7.17	7.17	7.17	0.00421637	0.058805721
D2	4.282	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36	0	0
D3	5.446	5.75	5.76	5.76	5.77	5.76	5.76	5.75	5.76	5.76	5.76	5.755	0.00567646	0.098635311
D4	6.561	5.35	5.35	5.35	5.36	5.34	5.35	5.36	5.36	5.35	5.35	5.35	0.00632456	0.118215987
D5	7.709	5.06	5.07	5.06	5.06	5.06	5.07	5.06	5.06	5.06	5.06	5.06	0.00421637	0.083327475
D1D1	3.896	6.56	6.55	6.57	6.57	6.57	6.57	6.57	6.57	6.57	6.57	6.565	0.00674949	0.102810138
D1D2	5.262	5.63	5.63	5.63	5.63	5.63	5.63	5.63	5.63	5.63	5.63	5.63	9.3622E-16	1.66292E-14
D1D3	6.699	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	0	0
D1D4	8.496	4.93	4.93	4.94	4.94	4.94	4.94	4.94	4.94	4.94	4.94	4.935	0.00421637	0.0854381
D1D5	11.731	4.62	4.62	4.64	4.64	4.64	4.64	4.64	4.64	4.64	4.64	4.63	0.00843274	0.182132623
D2D1	4.474	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	9.3622E-16	1.51004E-14
D2D2	5.765	5.42	5.42	5.42	5.42	5.42	5.42	5.42	5.42	5.42	5.42	5.42	9.3622E-16	1.72735E-14
D2D3	6.871	5.24	5.24	5.24	5.24	5.24	5.24	5.24	5.24	5.24	5.24	5.24	9.3622E-16	1.78668E-14
D2D4	8.868	4.86	4.86	4.86	4.86	4.86	4.86	4.86	4.86	4.86	4.86	4.86	0	0
D2D5	9.879	4.82	4.82	4.83	4.84	4.84	4.84	4.84	4.84	4.84	4.84	4.83	0.00849837	0.175949604
D3D1	4.491	5.89	5.89	5.89	5.89	5.89	5.89	5.89	5.89	5.89	5.89	5.89	0	0
D3D2	6.138	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	9.3622E-16	1.80043E-14
D3D3	8.141	4.93	4.93	4.93	4.93	4.93	4.93	4.93	4.93	4.93	4.93	4.93	0	0
D3D4	9.351	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	0	0
D3D5	11.86	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	9.3622E-16	2.03527E-14
D4D1	6.067	5.51	5.51	5.51	5.51	5.51	5.51	5.51	5.51	5.51	5.51	5.51	9.3622E-16	1.69913E-14
D4D2	7.692	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	5.22	0	0
D4D3	9.385	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	9.3622E-16	1.83573E-14
D4D4	10.474	5.02	5.02	5.02	5.02	5.02	5.02	5.02	5.02	5.02	5.02	5.02	9.3622E-16	1.86498E-14
D4D5	14.052	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	9.3622E-16	1.95046E-14
D5D1	6.46	5.46	5.46	5.46	5.46	5.46	5.46	5.46	5.46	5.46	5.46	5.46	0	0
D5D2	8.886	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	9.3622E-16	1.80043E-14
D5D3	11.727	4.92	4.92	4.92	4.92	4.92	4.92	4.92	4.92	4.92	4.92	4.92	9.3622E-16	1.90289E-14
D5D4	17.307	4.64	4.64	4.64	4.64	4.64	4.64	4.64	4.64	4.64	4.64	4.64	0	0
D5D5	24.903	4.47	4.47	4.47	4.47	4.47	4.47	4.47	4.47	4.47	4.47	4.47	0	0

Tabla 41. Espesor central (mm).

DUREZA	Fuerza de Compactación Mpa	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	% CV
DI	33.27	5.28	5.28	5.28	5.28	5.28	5.28	5.28	5.28	5.28	5.28	5.28	0	0
D2	42.82	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	4.48	9.3622E-16	2.08978E-14
D3	54.46	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	4.6811E-16	1.20028E-14
D4	65.61	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	0	0
D5	77.09	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	4.6811E-16	1.51004E-14
D1D1	38.96	4.63	4.63	4.63	4.63	4.63	4.63	4.63	4.63	4.63	4.63	4.63	9.3622E-16	2.02208E-14
D1D2	52.62	3.63	3.63	3.63	3.63	3.63	3.63	3.63	3.63	3.63	3.63	3.63	0	0
D1D3	66.99	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	3.34	0	0
D1D4	84.96	3.02	3.02	3.02	3.02	3.02	3.02	3.02	3.02	3.02	3.02	3.02	0	0
D1D5	117.31	2.72	2.72	2.72	2.72	2.72	2.72	2.72	2.72	2.72	2.72	2.72	4.6811E-16	1.721E-14
D2D1	44.74	4.21	4.21	4.21	4.21	4.21	4.21	4.21	4.21	4.21	4.21	4.21	0	0
D2D2	57.65	3.48	3.48	3.48	3.48	3.48	3.48	3.48	3.48	3.48	3.48	3.48	4.6811E-16	1.34515E-14
D2D3	68.71	3.41	3.41	3.41	3.41	3.41	3.41	3.41	3.41	3.41	3.41	3.41	0	0
D2D4	88.68	2.89	2.89	2.89	2.89	2.89	2.89	2.89	2.89	2.89	2.89	2.89	0	0
D2D5	98.79	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0
D3D1	44.91	3.88	3.88	3.88	3.88	3.88	3.88	3.88	3.88	3.88	3.88	3.88	0	0
D3D2	61.38	3.27	3.27	3.27	3.27	3.27	3.27	3.27	3.27	3.27	3.27	3.27	4.6811E-16	1.43153E-14
D3D3	81.41	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0
D3D4	93.51	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	4.6811E-16	1.61418E-14
D3D5	118.6	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79	4.6811E-16	1.67782E-14
D4D1	60.67	3.72	3.72	3.72	3.72	3.72	3.72	3.72	3.72	3.72	3.72	3.72	4.6811E-16	1.25836E-14
D4D2	76.92	3.46	3.46	3.46	3.46	3.46	3.46	3.46	3.46	3.46	3.46	3.46	0	0
D4D3	93.85	3.29	3.29	3.29	3.29	3.29	3.29	3.29	3.29	3.29	3.29	3.29	0	0
D4D4	104.74	3.19	3.19	3.19	3.19	3.19	3.19	3.19	3.19	3.19	3.19	3.19	4.6811E-16	1.46743E-14
D4D5	140.52	2.98	2.98	2.98	2.98	2.98	2.98	2.98	2.98	2.98	2.98	2.98	0	0
D5D1	64.6	3.73	3.73	3.73	3.73	3.73	3.73	3.73	3.73	3.73	3.73	3.73	4.6811E-16	1.25499E-14
D5D2	88.86	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	0	0
D5D3	117.27	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	0	0
D5D4	173.07	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	4.6811E-16	1.61418E-14
D5D5	249.03	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	4.6811E-16	1.73374E-14

Tabla 42. Tiempo de desintegración (seg)

Fuerza De Compactación MPa	Compresión Directa Tiempo (seg)	Slugging D1 Tiempo (seg)	Slugging D3 Tiempo (seg)	Slugging D5 Tiempo (seg)
DI 33.27	23			
D2 42.82	30			
D3 54.46	31			
D4 65.61	46.5			
D1D2 52.62		7.5		
D1D4 84.96		10.5		
D3D2 61.38			7	
D3D4 93.51			12	
D3D5 118.6			21	
D5D2 64.6				5
D5D3 117.27				17
D5D5 249.03				144

**Alubra 1%**

**Reología**

**Compresión directa lote con principio activo**

Tabla 43. Reología de Lote con Acetaminofén.

#Dureza	Ángulo de reposo	Velocidad de Flujo (g/seg)	Densidad aparente (g)	Densidad consolidada (g)	Índice de Hausner	Índice de Carr
1	52.333	0.34	0.49877333	0.7091564	1.42180095	29.6666667

**Slugging**

Tabla 44. Reología de Lote con Acetaminofén.

#Dureza	Ángulo de reposo	Velocidad de Flujo (g/seg)	Densidad aparente (g)	Densidad consolidada (g)	Índice de Hausner	Índice de Carr
1	55	0.910	0.62633333	0.87803738	1.40186916	28.6666667

Tabla 45. Uniformidad de peso compresión directa (mg)

DUREZA	Fuerza de Compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	%CV
DUREZA 1	7.399	495	490	494	490	487	496	486	497	498	498	493.1	4.50801755	0.91421974
DUREZA 2	10.709	496	489	498	488	488	494	490	492	495	489	491.9	3.63470922	0.73891222
DUREZA 3	14.551	493	498	492	493	488	503	497	494	499	493	495	4.26874949	0.86237363
DUREZA 4	16.297	497	494	491	494	490	494	493	501	496	499	494.9	3.41402337	0.68984105
DUREZA 5	21.011	491	491	481	497	486	494	488	498	499	494	491.9	5.70477383	1.1597426
DUREZA 6	28.958	485	497	492	488	492	483	493	498	492	498	491.8	5.20256347	1.05786162

Tabla 46. Uniformidad de peso slugging (mg)

DUREZA	Fuerza de Compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	%CV
DUREZA 1	18.602	495	496	496	501	495	492	494	498	497	499	496.3	2.58413966	0.52068097
DUREZA 2	24.584	491	488	486	493	489	487	488	488	489	493	489.2	2.394438	0.48945993
DUREZA 3	33.894	491	487	495	492	483	492	487	491	488	492	489.8	3.48966729	0.7124678
DUREZA 4	47.912	494	492	490	492	491	494	491	490	488	487	490.9	2.28278582	0.46502054

Tabla 47. Dureza (mm) compresión directa

DUREZA	Fuerza de Compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	%CV
DUREZA 1	7.399	3.2	2.4	2.2	2.9	2.8	3	2.4	2.6	3.1	3.1	2.77	0.349761824	12.62678064
DUREZA 2	10.709	5.9	6.3	5.7	5.9	5.6	6.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.6	0.413118224	7.377111136
DUREZA 3	14.551	9.9	9.2	9.1	8.7	10.2	8.7	8.5	9	9	9	9.45	0.53343749	5.644841162
DUREZA 4	16.297	12.8	10.8	13.5	11.9	13.5	10.9	10.6	10.6	10.2	10.2	11.5	1.320774184	11.4849929
DUREZA 5	21.011	14.1	14.9	11.8	15	14.1	14.5	13.9	14.3	14.6	12.9	13.5	0.976899858	7.236295247
DUREZA 6	28.958	18.1	18.1	19.4	13.4	17.9	12	17.9	18.6	10	14	16.05	3.284373778	20.46338802

Tabla 48. Dureza (mm) slugging

DUREZA	Fuerza de Compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	%CV
DUREZA 1	18.602	5.9	5.5	7.3	6.3	5.1	5.7	5.7	5.7	5.2	5.5	5.79	0.629726572	10.8761066
DUREZA 2	24.584	8.9	7.5	9.2	8.6	8.5	9.8	8.3	8.8	8.1	9.3	9.1	0.65659052	7.215280441
DUREZA 3	33.894	11	11.8	12	11.5	11	11.9	11.4	11.5	12.1	12	11.5	0.404969135	3.521470736
DUREZA 4	47.912	15.1	13.3	13.9	14.8	15.4	14.4	15	15.6	14.9	12.7	13.9	0.938616002	6.752633111

Tabla 49. Espesor (mm) compresión directa

DUREZA	Fuerza de Compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	%CV
DUREZA 1	7.399	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	4.68111E-16	1.74019E-14
DUREZA 2	10.709	2.34	2.34	2.34	2.34	2.34	2.34	2.34	2.34	2.34	2.34	2.34	0	0
DUREZA 3	14.551	2.14	2.14	2.14	2.14	2.14	2.14	2.14	2.14	2.14	2.14	2.14	0	0
DUREZA 4	16.297	2.02	2.02	2.02	2.02	2.02	2.02	2.02	2.02	2.02	2.02	2.02	0	0
DUREZA 5	21.011	1.94	1.94	1.94	1.94	1.94	1.94	1.94	1.94	1.94	1.94	1.94	0	0
DUREZA 6	28.958	1.87	1.87	1.87	1.87	1.87	1.87	1.87	1.87	1.87	1.87	1.87	4.68111E-16	2.50327E-14

Tabla 50. Espesor (mm) slugging

DUREZA	Fuerza de compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	%CV
DUREZA 1	18.602	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	2.05	4.68111E-16	2.28347E-14
DUREZA 2	24.584	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	2.34056E-16	1.21272E-14
DUREZA 3	33.894	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	2.34056E-16	1.30031E-14
DUREZA 4	47.912	1.74	1.74	1.74	1.74	1.74	1.74	1.74	1.74	1.74	1.74	1.74	2.34056E-16	1.34515E-14

Tabla 51. Resistencia a la ruptura (Mpa) compresión directa

DUREZA	Fuerza de Compactación Mpa	Espesor mm	Diámetro mm	Espesor Vertical mm	Dureza kP	resistencia a la ruptura Mpa
DUREZA 1	73.99	2.69	8.183	2.69	2.77	0.24400647
DUREZA 2	107.09	2.34	8.179	2.34	5.6	0.42573582
DUREZA 3	145.51	2.14	8.177	2.14	9.45	0.65305857
DUREZA 4	162.97	2.02	8.178	2.02	11.5	0.7463205
DUREZA 5	210.11	1.94	8.175	1.94	13.5	0.83941673
DUREZA 6	289.58	1.87	8.177	1.87	16.05	0.95803921

Tabla 52. Resistencia a la ruptura (Mpa) slugging

DUREZA	Fuerza de Compactación Mpa	Espesor mm	Diámetro mm	Espesor Vertical mm	Dureza kp	resistencia a la ruptura Mpa
DUREZA 1	186.02	2.05	8.174	2.05	5.79	0.38238789
DUREZA 2	245.84	1.93	8.176	1.93	9.1	0.56244067
DUREZA 3	338.94	1.8	8.176	1.8	11.5	0.65862185
DUREZA 4	479.12	1.74	8.175	1.74	13.9	0.76726919

Tabla 53. Diámetro (mm) compresión directa

DUREZA	Fuerza de Compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	%CV
DUREZA 1	7.399	8.18	8.19	8.19	8.18	8.19	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	0.004830459	0.059052065
DUREZA 2	10.709	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.17	8.18	8.18	8.18	8.18	0.003162278	0.038658651
DUREZA 3	14.551	8.17	8.17	8.17	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.175	0.004830459	0.059088182
DUREZA 4	16.297	8.18	8.17	8.17	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	0.00421637	0.051544868
DUREZA 5	21.011	8.18	8.16	8.16	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.17	8.18	8.18	0.008498366	0.103892003
DUREZA 6	28.958	8.18	8.17	8.17	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.17	8.175	0.004830459	0.059088182

Tabla 54. Diámetro (mm) slugging

DUREZA	Fuerza de Compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	%CV
DUREZA 1	18.602	8.18	8.17	8.18	8.18	8.16	8.18	8.18	8.18	8.16	8.17	8.175	0.00843274	0.103152788
DUREZA 2	24.584	8.17	8.18	8.18	8.18	8.18	8.18	8.17	8.18	8.18	8.16	8.165	0.006992059	0.085634525
DUREZA 3	33.894	8.18	8.18	8.17	8.18	8.16	8.18	8.17	8.18	8.18	8.18	8.18	0.006992059	0.085477494
DUREZA 4	47.912	8.18	8.18	8.18	8.17	8.18	8.18	8.16	8.18	8.16	8.18	8.18	0.008498366	0.103892003

Tabla 55. Espesor central (mm) compresión directa

DUREZA	Fuerza de Compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	%CV
DUREZA 1	7.399	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	1.17028E-16	1.50036E-14
DUREZA 2	10.709	0.52	0.52	0.52	0.52	0.52	0.52	0.52	0.52	0.52	0.52	0.52	1.17028E-16	2.25053E-14
DUREZA 3	14.551	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	5.85139E-17	1.50036E-14
DUREZA 4	16.297	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0	0
DUREZA 5	21.011	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	2.92569E-17	1.46285E-14
DUREZA 6	28.958	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	2.92569E-17	2.08978E-14

Tabla 56. Espesor central (mm) slugging

DUREZA	Fuerza de Compactación kN	TABLETA 1	TABLETA 2	TABLETA 3	TABLETA 4	TABLETA 5	TABLETA 6	TABLETA 7	TABLETA 8	TABLETA 9	TABLETA 10	PROMEDIO	DESVEST	%CV
DUREZA 1	18.602	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0	0
DUREZA 2	24.584	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	2.92569E-17	1.32986E-14
DUREZA 3	33.894	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	2.92569E-17	2.25053E-14
DUREZA 4	47.912	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	7.31424E-18	1.46285E-14