



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"CUAUTITLAN"



FALLA DE CRIGEN

DESARROLLO DE UN GRANULADO UNIVERSAL  
PARA PRINCIPIOS ACTIVOS DE BAJA  
CONCENTRACION POR COMPRESION DIRECTA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

OSCAR JIMENEZ CASTILLEJOS

DIRECTOR DE TESIS: M.C. VICENTE ALONSO PEREZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	PAG.
TITULO.....	1
1. INDICE.....	2
4. INTRODUCCION.....	4
5. GENERALIDADES.....	5
5.1. Componentes de las tabletas.....	6
5.2. Métodos de preparación.....	7
5.3. Características que deben poseer los excipientes por compresión directa.....	10
5.4. Factores que deben tomarse en cuenta para el desarrollo de una formulación por compresión directa.....	11
5.5. Ventajas de la compresión directa.....	12
5.6. Limitaciones de la compresión directa.....	12
5.7. Comportamiento de las mezclas en estudios.....	13
5.8. Propiedades de los polvos.....	15
5.9. Monografías.....	16
6. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	18
6.1. Materiales y Métodos.....	19
6.2. Caracterización de los excipientes.....	20
6.3. Mezclas Binarias.....	23
6.4. Selección de las mejores mezclas binarias.....	25
6.5. Perfil de compresibilidad de las mezclas seleccionadas.....	25
6.6. Adición de los principios activos a las formulaciones seleccionadas.....	26
7. RESULTADOS.....	29
7.1. Caracterización de los excipientes.....	30
7.2. Mezclas Binarias.....	30
7.3. Mejores Mezclas Binarias.....	36
7.4. Perfil de compresibilidad de las mejores mejores mezclas binarias.....	36

7.5. Adición de Principios Activos a las mezclas seleccionadas.....	69
7.6. Apariencia física de las tabletas obtenidas...	73
7.7. Comportamiento de las formulaciones tentativas utilizando la mezcla xxv.....	74
7.8. Comparación de las propiedades físicas de las tabletas producidas por los métodos de compresión directa y granulación húmeda....	75
7.9. Comparación entre los dos procesos de elaboración.	
8. ANALISIS DE RESULTADOS.....	77
9. CONCLUSIONES.....	85
10. BIBLIOGRAFIA.....	88

#### 4. INTRODUCCION.

En SYNTEX DIFA se tienen aproximadamente diez formulaciones de productos hormonales y aproximadamente diez formulaciones de corticosteroides. Estas formulaciones tienen ciertas características en común como la de tener la concentración de activos muy bajas pero también presentan problemas comunes como uniformidad de contenido, moteado, dureza y de grosor.

Los procesos se realizan por vía húmeda con problemas de reproducibilidad lote a lote. El objetivo del trabajo será el de crear un granulado "universal" que tenga las siguientes características:

- 1) Compresibilidad adecuada.
- 2) Que sea compatible con todos los ingredientes activos.
- 3) Que el proceso de tableteado se pueda realizar por compresión directa.
- 4) Que los productos finales sean estables.
- 5) Que la velocidad de liberación de los activos sea adecuada.

Para esto se probarán diferentes ingredientes que reúnan estos requisitos y se realizarán análisis reológicos y micromeríticos de las mezclas finales, caracterizándolos para establecer adecuadamente sus parámetros y para que exista una reproducibilidad adecuada.

## 5. GENERALIDADES.

El comprimido es la forma de dosificación más común; el desarrollo de una producción a gran escala, el desarrollo de tableteadoras de alta capacidad, así como la optimización de la biodisponibilidad de las tabletas, hacen necesario un mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en el proceso de manufactura de las tabletas.

En la elaboración de las tabletas se requiere, además de los principios activos, otros materiales. La selección de excipientes podría, en teoría, involucrar un diseño que jugaría cuidadosamente con los excipientes y su concentración óptima. En la práctica, sin embargo, tales selecciones están basadas fuertemente en las preferencias e intuición del formulador. (1)

Para llevar a cabo la producción adecuada de cualquier forma farmacéutica sólida, es necesario que el granulado o los polvos a utilizar posean ciertas características físicas, tales como: capacidad de flujo libre, cohesividad y lubricación. Como la mayoría de los materiales tienen solo algunas de estas propiedades, se han desarrollado métodos para formular y preparar el granulado que imparta las características deseables para la elaboración de las tabletas.

El método de preparación y los constituyentes de la formulación, se eligen para proporcionarle al polvo las características físicas deseables que permitan una buena y rápida producción de las tabletas. Las tabletas deben poseer ciertos atributos adicionales, tales como: aspecto, dureza, capacidad de desintegración, características de disolución adecuadas, uniformidad de contenido, que también están influenciadas por el método de preparación y por los materiales en la formulación.

## 5.1. COMPONENTES DE LAS TABLETAS. (2)

Las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes además del principio activo. Estos últimos se conocen como excipientes y se les puede clasificar de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada.

### 5.1.1. Diluentes.

Muchas veces la dosis única del constituyente activo es pequeña y se agrega una sustancia inerte para aumentar el volumen o peso para efectos de que los polvos tengan un tamaño práctico para comprimirlos. Los siguientes diluentes son algunos de los que se usan para este fin: fosfato dicalcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluentes como el manitol, lactosa sorbitol, sacarosa e inositol, pueden impartir propiedades a las tabletas que permiten su desintegración en la boca mediante la masticación.

### 5.1.2. Aglutinantes.

Imparten a la formulación de la tableta, una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formación de granulos de dureza y tamaño que se desea.

### 5.1.3. Lubricantes.

Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de las tabletas. Impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación. Los lubricantes de uso común son: talco, estearato de magnesio, estearato de

calcio, ácido estearico y aceites vegetales hidrogenados. La mayoría de los lubricantes, con excepción del talco se usan en concentraciones menores del 1 %.

#### 5.1.4. Deslizantes.

Un deslizante es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos. El dióxido de silicio coloidal es el deslizante que más se usa, por lo general en concentraciones del 1 % o menos.

#### 5.1.5. Desintegrantes.

Un desintegrante es toda sustancia o mezcla de sustancias que se añade a una tableta para facilitar su desintegración después de administrarla. El constituyente activo debe liberarse de la matriz de la tableta con la mayor eficiencia posible para permitir su rápida disolución. El agente desintegrante suele mezclarse con los componentes activos y diluentes antes de la granulación.

En algunos casos puede ser ventajoso dividir el agente desintegrante en dos porciones: una parte se agrega a la fórmula pulverizada antes de la granulación y el resto se mezcla con el lubricante y se añade antes de la compresión.

#### 5.1.6. Agentes Colorantes.

Los colores de las tabletas comprimidas cumplen otras funciones además de mejorar el aspecto de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a mantener el control del producto durante su preparación y también sirve de identificación al paciente.

### 5.2. METODOS DE PREPARACION. (2)

#### 5.2.1. Granulación Humeda.

Es el método más usado para elaborar tabletas. Su popularidad se debe a que satisface todos los requisitos físicos para la compresión de tabletas de adecuada calidad. Sus desventajas principales son la cantidad de pasos



individuales, así como el tiempo y el trabajo necesarios para realizar el procedimiento, en particular en gran escala.

#### 5.2.2. Granulación Seca.

Cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas, puede usarse la precompresión para hacer granulos. Este método se conoce como granulación seca, doble compresión o precompresión.

#### 5.2.3. Compresión Directa.

Consiste en comprimir directamente a partir del material en polvo sin modificar la índole física de este. Antes, la compresión directa se reservaba para un pequeño grupo de productos químicos cristalinos que poseían todas las características físicas necesarias para la formación de una buena tableta. Este grupo comprende sustancias tales como sales de potasio, cloruro de amonio y metenamina. Estos materiales poseen propiedades cohesivas y de fluidez que posibilitan la compresión directa.

En formulaciones de compresión directa, el excipiente es el responsable de conferir aceptables características de flujo, compresibilidad y algunas veces actúan como desintegrantes. A pesar de sus limitaciones relativas con los fármacos ya sea a niveles de dosificación alta o niveles de dosificación extremadamente baja, la compresión directa es el proceso de selección cuando en una formulación la concentración del fármaco está entre el 10 % y el 30 % (1).

El uso de este proceso fuera del rango mencionado, va a depender del flujo y la compresibilidad del fármaco. Como en cualquier situación desarrollada, la aplicabilidad del proceso y la selección del excipiente pueden ser determinantes.

Otros parametros que se deben considerar son la distribucion del tamaño de partícula de algunos excipientes que pueden hacerlo de mayor o menor homogeneidad a ciertos fármacos en el mezclado. La compresibilidad cualitativa de algunos diluentes disminuyen rapidamente conforme la concentracion del ingrediente activo aumenta, reduciendo su potencial de carga y la humedad relativamente alta que tienen algunos excipientes que puede afectar la estabilidad del farmaco. (1).

Actualmente la compresión directa se define como el proceso por el cual las tabletas se comprimen directamente de una mezcla de polvos, de principio activo y excipientes (diluentes, desintegrantes y lubricantes), la cual debe fluir uniformemente dentro de la matriz y formar con ello un compactado firme. En este proceso no se lleva a cabo la humectacion, consecuentemente tampoco el secado de los polvos (3,4,5,6).

La simplicidad del proceso de compresion directa es obvia. Sin embargo, la aparente simplicidad puede causar fracasos iniciales, en los cambios de formulaciones de granulacion humeda a compresion directa. Se requiere de una nueva y critica aproximacion a la seleccion de los materiales (excipientes), observando principalmente las propiedades de flujo de los polvos mezclados y los efectos de las variables de la formulacion sobre la compresibilidad.

### 5.3. CARACTERISTICAS QUE DEBEN POSEER LOS EXCIPIENTES PARA COMPRESION DIRECTA (4).

Más que cualquier otro proceso, las formulaciones por compresión directa dependen en mayor grado de las propiedades de los excipientes y de la optimización de la compresibilidad, fluidez y lubricación de la mezcla de polvos. La importancia de la estandarización de las propiedades funcionales de los materiales y de los parámetros de mezclado no deben pasar por alto.

A continuación se dan las características deseables de los diluentes para compresión directa:

- 1) El material debe tener alta fluidez.
- 2) Alta compresibilidad.
- 3) Debe ser inerte fisiológicamente.
- 4) Debe ser compatible con todos los tipos de ingrediente activo.
- 5) Estable física y químicamente con el tiempo, deben ser estables al aire humedad y calor.
- 6) Debe tener una alta concentración máxima efectiva, definida como la máxima cantidad de ingrediente activo que el diluyente puede aceptar en la técnica por compresión directa. La capacidad se expresa generalmente en términos de porcentaje de material no compresible o como fármaco óptimo en relación al diluyente.
- 7) Debe ser incoloro e insípido.
- 8) Aceptación uniforme de colorantes.
- 9) Relativamente económico.
- 10) No debe interferir con la biodisponibilidad del principio activo.
- 11) Mayor intervalo de tamaño de partícula.

#### 5.4. FACTORES QUE DEBEN TOMARSE EN CUENTA PARA EL DESARROLLO DE UNA FORMULACION POR COMPRESION DIRECTA. ( 4 ).

##### 1) Compresibilidad.

Se trata de que la formulación sea capaz de producir una tableta dura sin aplicación excesiva de fuerza de compresión, al mismo tiempo que tenga una rápida desintegración y disolución.

##### 2) Fluidéz.

La fluidéz de las mezclas, además de tener su importancia sobre la uniformidad de grosor y uniformidad de peso de las tabletas, también juega un papel importante en el mezclado y uniformidad del polvo. Cuando la concentración del principio activo es baja, el problema se resuelve en la selección de los excipientes. Una alta fluidéz de los polvos mezclados puede facilitar un demezclado. El más estrecho rango de partículas de todos los componentes y las densidades parecidas de las partículas disminuye la probabilidad de un demezclado o segregación.

##### 3) Lubricación.

La lubricación es uno de los aspectos más complicados y frustrantes de la formulación de la tableta. La lubricación de las mezclas de los polvos para compresión directa es más complicada que en los casos de granulación clásica. En general, los problemas asociados con la lubricación de las mezclas para compresión directa pueden dividirse en dos categorías:

- A) El tipo y cantidad necesario de lubricante para producir adecuada lubricación.
- B) Los efectos de ablandamiento que resultan de la lubricación.

### 5.5. VENTAJAS DE LA COMPRESION DIRECTA. ( 6,32 ).

1) Economía. De las ventajas es la mas obvia, pues reduce el tiempo de proceso y los costos laborales, ya que requiere de menores etapas de manufactura y equipos, requiere de un menor espacio y disminuye el consumo de energia.

2) La ventaja de mayor significancia en terminos de calidad de la tableta es que, el proceso no necesita de la humectación y el calor para llevar acabo el secado de los polvos. Por lo que el proceso no afecta en la estabilidad del farmaco.

3) Probablemente una de las mejores ventajas del proceso por compresion directa es la optimización del tiempo de desintegracion de la tableta, con esto las particulas del principio activo son liberadas con mayor rapidez, y se disponen, por lo tanto, para una disolucion mas rápida: aumentando, de esta manera, la biodisponibilidad del farmaco.

### 5.6. LIMITACIONES DE LA COMPRESION DIRECTA. ( 6 )

1) El principal problema del proceso de tableteado por compresion directa es encontrar una distribución uniforme de los farmacos, pues es muy alta la posibilidad de que ocurra un demezclado.

2) Con el proposito de aumentar la disolucion, y con esto la biodisponibilidad del farmaco, estos son micronizados. La micronización lleva, invariablemente, a un incremento en la fricción interparticular farmaco-excipientes y decrece, por lo tanto, la fluidez. En algunas ocasiones, la micronización puede producir una peor compresibilidad.

3) La selección de excipientes con estas propiedades, buena fluidez y buena compresibilidad, es extremadamente difícil en formulaciones por compresión directa.

#### 5.7. COMPORTAMIENTO DE MEZCLAS EN ESTUDIOS.

Se han reportado varios estudios respecto a las propiedades que presentan algunos excipientes para ser utilizados en el proceso de tableteado por compresión directa, sin embargo, existen pocos estudios en la literatura en el que se incorporan los fármacos en la formulación; en estos casos, se les da una mayor importancia a la distribución, disolución y estabilidad del fármaco en la formulación y los efectos del fármaco y los excipientes sobre la calidad de la tableta. (7).

En la práctica se recurre a las mezclas de los excipientes buscando una mejoría de las propiedades individuales de cada uno de los componentes de la formulación, pues es sabido que de todos los excipientes que se utilizan actualmente ninguno posee todas las características deseadas; algunos poseen una excelente compresibilidad, otros presentan un buen flujo así como otros presentan una alta concentración crítica del fármaco. (3).

Con el propósito de seleccionar una mezcla apropiada, Wells y col. (3) establecieron tres grupos de excipientes basándose en las propiedades de flujo de los excipientes y desintegración de las tabletas formuladas con éstos.

I. Excipientes que presentan propiedades deficientes en la fluidez, pero que le confieren a la tableta una buena desintegración: Avicel PH 102, Elcema G-250 y Almidón STA RX 1500.

II. Excipientes que presentan buen deslizamiento y que forman comprimidos que desintegran lentamente: Ecompress.

III. Excipientes que con buena fluidez, forman comprimidos que desintegran por disolución: Lactosa anhidra, lactosa spray-dried, emdex, manitol granulado.

En principio, se puede esperar obtener comprimidos con características óptimas utilizando mezclas que desintegran fácilmente (grupos I y II) con otros con buen deslizamiento (grupos II y III). En el grupo I, el excipiente de elección por su elevada compresibilidad es la celulosa microcristalina y la celulosa microfina, en tanto que el almidón starx 1500 no comprime bien a velocidades altas, además de ser muy higroscópico.(3).

Se han encontrado diferentes mezclas que presentan buenas características de flujo al igual que buenas propiedades de compresibilidad, entre estas mezclas se les ha dado un interés especial a las mezclas de avicel y lactosa spray-dried, en estas formulaciones se encontró que el nivel adecuado de lactosa fué entre 10 y 50 %; los problemas de lubricación fueron resueltos con la adición de 1 % de estearato de magnesio.(7).

Otras mezclas de buen comportamiento fueron aquellas en las que la concentración de la celulosa microcristalina se encuentra entre el 66-90 % y la concentración de fosfato dicalcico dihidratado se encuentra entre el 10-33 % de la formulación. Y así como estas hay otras que funcionan muy bien, tales mezclas son: celulosa microcristalina - almidón starx 1500, celulosa microcristalina - maltosa.dextrosa, lactosa spray-dried - lactosa anhidra. (8)

En muchas mezclas, los problemas de lubricación, flujo y desintegración se resuelven con la adición de estearato de magnesio, aerosil 200 y primojel, respectivamente.(7).

Comparando estos estudios se observa que las propiedades de un mismo excipiente varían mucho en cada uno de los estudios lo que conduce a que los excipientes no se puedan caracterizar por la falta de continuidad en las propiedades

de los sólidos y por las variaciones que deben tener cuando la fuente de un mismo excipiente es diferente. Por lo tanto, cada vez que se realicen estudios de mezclado, el investigador no deberá basarse fuertemente sobre las características reportadas en previos trabajos, sino que deberá caracterizar todos y cada uno de los excipientes con los que trabajará, más aún cuando la fuente de los excipientes no es la misma.

#### 5.8. PROPIEDADES DE LOS POLVOS. ( 9,10,11 ).

En el manejo de formas farmacéuticas sólidas, se debe hacer un estudio completo de sus propiedades, con especial interés en el flujo de los polvos. El flujo de los sólidos es discontinuo, se considera que existe en dos formas simultáneas, como partícula ó partículas de flujo libre ó como aglomerados de movimientos no uniformes en masa.

A continuación se dan las propiedades de las partículas individuales que deben considerarse, puesto que sus características pueden determinar el tipo de flujo en masa.

1. Area Superficial y Tamano de Particula.
2. Densidad.
3. Fuerzas Superficiales: Adhesión y Cohesión.
4. Energia Superficial.
5. Dureza.
6. Rugosidad.
7. Fuerzas Eléctricas.
8. Higroscopicidad.
9. Porosidad.
10. Compactación.



## 5.9. MONOGRAFIAS

LACTOSA SPRAY-DRIED (12)  
LACTOSA FAST-FLO. (12)  
LACTOSA ANHIDRA. (12)  
LACTOSA DC-11 (12)  
ALMIDON STA-RX 1500. (12)  
ELCEMA G-250. (12)  
EMCOMPRESS LP. (12)  
VANPRESS FORMULA UNO. (12)  
AVICEL PH 102. (12)  
AVICEL PH 101. (12)  
ESTEARATO DE MAGNESIO. (12)  
AEROSIL 200. (12)  
MESTRANOL. (13)  
ETINIL ESTRADIOL (13)  
ACETATO DE PARAMETASONA. (13)  
ACETATO DE CLORMADINONA. (13)  
NORETINDRONA. (13)

## **6. DESARROLLO EXPERIMENTAL.**

## 6.1. MATERIALES Y METODOS.

### MATERIALES

Lactosa spray-dried  
Lactosa fast-flo  
Lactosa DC-11  
Lactosa anhidra  
Emcompress LP  
Vampress fórmula uno  
Elcema G-250  
Avicel PH 101  
Avicel PH 102  
Almidón STA RX 1500

### EQUIPOS:

Dual Auto-tab mod. DA-1  
Estereopichómetro mod SPY-3  
Ro-Tab mod. B  
Computrac mod. MA-5A  
Mezclador Hobart mod. C-100T  
Prensa Carver  
Tableteadora Kilian tipo RUD  
Durómetro Key mod.  
Desintegrador ELECSA mod. DDE 30  
Fragilizador ELECSA mod. FE30 A

### METODOS.

Los siguientes métodos fueron los empleados para determinar el comportamiento de los excipientes, tanto individual como en mezclas.

#### 6.1.1. Densidad Aparente.

Se llenó con polvo a volumen final una probeta de 25 ml, evitando la compactación del mismo. Se pesó el polvo que ocupó dicho volumen. La densidad aparente se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{densidad aparente} = \text{masa/volumen del polvo.}$$

#### 6.1.2. Densidad Compactada.

Se empleó el equipo Dual Autotap mod. DA-1 hasta llegar al volumen constante de compactación.

$$\text{densidad real} = \text{masa/volumen de compactación}$$

#### 6.1.3. % de compactación.

Para determinar el % de compactación se empleó la siguiente fórmula:

$$\% C = 100 (\text{den. compactada} - \text{den. aparente}) / \text{den. compactada}$$

#### 6.1.4. Densidad Verdadera.

Para la determinación de la densidad verdadera se empleó un estereopichnómetro mod. SPY-3. Este equipo se apoya en la siguiente fórmula:

$$V_p = V_c + V_a / (1 - (P_2/P_3))$$

$$\text{den. verdadera} = m / V_p$$

donde  $V_p$ = volumen de la partícula,  $V_c$ = volumen del cilindro (1159.01 ml),  $V_a$ = volumen adicional (85.11 ml) y  $m$ =masa.

$P_2$  y  $P_3$  son presiones que se determinan en el estereopichnómetro.

#### 6.1.5. Tamaño y Distribución de Partícula.

Se emplearon varios números de mallas ( 30, 50, 60, 80, 100, 150, 200, 325 y 400 ), según las características del polvo, colocandolas en el Ro-Tab mod. B. El tamaño de la muestra empleada fué de 50.0 g. Se pesaron las cantidades de las muestras retenidas en cada malla.

#### 6.1.6. Velocidad de Flujo.

Se empleó un flujometro de diámetro igual a 3.5 cm, una altura igual a 25.0 cm y abertura inferior igual a 1.8 cm. Se pesó la cantidad de polvo que de él fluye durante 3 seg y se reporta éste parámetro en g/s.

#### 6.1.7. Angulo de Reposo.

Se midió la altura del cono formado y se relacionó con el radio del plato utilizado como base, mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Angulo de reposo} = \tan^{-1} (h/r), \text{ donde } h = \text{alturas de reposo y} \\ r = \text{radio del plato.}$$

#### 6.1.8. Humedad.

Se utilizó el computrac mod. MA-5A para la determinación de humedad.

#### 6.1.9. Mezclado.

Para realizar las mezclas se utilizó el mezclador Hobart mod. C-100T de una capacidad de 0.5 kg.

#### 6.1.10. Compresibilidad.

Se empleó una prensa CARVER en el que se comprimieron tabletas de 400 mg de peso a tres diferentes fuerzas : 25, 75 y 125 Kg/cm<sup>2</sup>.

#### 6.1.11. Tableteado.

Se utilizó para la elaboración de los comprimidos la tableteadora Kilian tipo RUD, con un juego de punzones, cuando se trataron de tabletas de 100 mg de peso: el diámetro de los punzones fué de 8 mm y cuando el peso de las tabletas debería ser de 50 mg el diámetro de los punzones fué de 5 mm.

#### 6.1.12. Dureza.

Para la determinación de la dureza se empleó el durómetro Key mod. PTB-101 y se obtuvo un promedio de 10 determinaciones.

#### 6.1.13. Variación de Peso.

Se obtuvo el peso promedio ( $\bar{X}$ ) y la desviación estándar (S) de 20 tabletas pesadas. La variación del peso se calculó mediante la fórmula siguiente:

$$\% VP = (S/\bar{X})100.$$

#### 6.1.14. Tiempo de desintegración.

Se empleó un desintegrador ELECSA mod. DDE 30, bajo las especificaciones de la USP XXI.

#### 6.1.15. Friabilidad.

Se pesan 20 tabletas antes y después de realizar la prueba de friabilidad (100 golpes) en el fragilizador ELECSA mod. FE10 A. Se obtuvo el porcentaje perdido de las tabletas.

### 6.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS EXCIPIENTES.

Con la finalidad de conocer las propiedades de los excipientes y poder entender el comportamiento que estos tienen, se midieron los siguientes parámetros a cada uno de ellos:

Densidad Aparente  
Densidad Real  
Densidad Verdadera

Distribución de Tamaño de Partícula  
Tamaño de Partícula Promedio  
Angulo de Reposo  
Porcentaje de Humedad.

Obteniendose a partir de estos parámetros las siguientes propiedades:

Índice de Compactación  
Porosidad

Se clasificaron estos excipientes de acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo y que se muestran en la tabla No. 3.

### 6.3. MEZCLAS BINARIAS.

1.- Se procedió a mezclar aquellos excipientes que presentaron buen flujo con los excipientes que tuvieron buena compresibilidad. Las mezclas se realizaron de acuerdo con la tabla 1 en la que se pueden ver las diferentes concentraciones que fueron usadas para cada componente de la mezcla. El tiempo de mezclado fué de diez minutos en un mezclador Hobart de 1/2 Kg de capacidad, el tamaño de los lotes mezclados fué de 100 g.

A las mezclas realizadas se les midieron los siguientes parámetros:

ángulo de reposo  
flujo  
densidad aparente  
densidad real  
densidad verdadera

Con los que se pudieron determinar las siguientes propiedades de las mezclas:

Índice de compactación  
porosidad



% de COMPACTACION

		A			B			C		
		25 %	50 %	75 %	25 %	50 %	75 %	25 %	50 %	75 %
I	75 %	*			*			*		
	50 %		*			*			*	
	25 %			*		*				*
II	75 %	*			*			*		
	50 %		*			*			*	
	25 %			*		*				*
III	75 %	*			*			*		
	50 %		*			*			*	
	25 %			*		*				*

F  
L  
U  
J  
O

TABLA No. 1. Representacion de las mezclas binarias a realizar (\*).

#### 6.4. SELECCION DE LAS MEJORES MEZCLAS BINARIAS.

El propósito de llevar a cabo las mezclas de los excipientes es, lograr que estas mezclas posean las propiedades deseadas en una formulación por compresión directa.

Por lo tanto se seleccionaron aquellas mezclas que presentaron las mejores propiedades de flujo y alto porcentaje de compactación.

La selección de los polvos que presentaron el mejor flujo se basó principalmente en flujo que tuvieron los polvos a través de un orificio (ver métodos empleados 6.1.6.), por considerar que la prueba es más confiable, que la extrapolación del ángulo de reposo al flujo.

#### 6.5. PERFIL DE COMPRESIBILIDAD DE LAS MEZCLAS SELECCIONADAS.

A las mezclas de los excipientes que resultaron con las propiedades más cercanas a las deseadas (alta compresibilidad y buen flujo), se les determinó su perfil de compresibilidad a diferentes fuerzas de compresión.

Las tabletas obtenidas con las diferentes fuerzas de compresión fueron sometidas a las siguientes pruebas:

- dureza
- friabilidad
- tiempo de desintegración

A las mezclas que presentaron mala lubricación se les adicionó estearato de magnesio a las siguientes concentraciones: 0.25 %, 0.5 % y 1.0 %, para determinar la concentración adecuada del lubricante. Estas mezclas fueron llevadas de igual forma a estudios de compresibilidad y las tabletas obtenidas se les determinó su:

- friabilidad
- dureza
- tiempo de desintegración

Con los parámetros determinados anteriormente, se seleccionaron aquellas formulaciones que funcionaron mejor, es decir, cada una de aquellas que tuvieron un flujo bueno, mejor compresibilidad, mínimos tiempos de desintegración, una friabilidad menor al 1%. Por lo que se determinó una dureza adecuada a cada una de ellas.

Se probaron las variaciones de peso a cada una de las formulaciones escogidas anteriormente, para mejorar el flujo se les adicionó a todas las mezclas 0.2 % de aerosil 200.

#### 6.6. ADICION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS A LAS FORMULACIONES SELECCIONADAS

Los principios activos que fueron adicionados fueron los siguientes :

FARMACO A)	Noretindrona	1.00 mg/tab.
	Etinil estradiol	0.05 mg/tab.
FARMACO B)	Noretindrona	1.00 mg/tab.
FARMACO C)	Acetato de Parametasona	2.00 mg/tab.
FARMACO D)	Acetato de Parametasona	0.59 mg/tab.
	Maleato de Clorfeniramina	1.18 mg/tab.
FARMACO E)	Acetato de Clormadinona	2.00 mg/tab.
	Mestranol	0.08 mg/tab.
FARMACO F)	Mestranol	0.08 mg/tab.
FARMACO G)	Cloprednol	5.00 mg/tab.
FARMACO H)	Noretindrona	1.00 mg/tab.
	Mestranol	0.05 mg/tab.

A cada formulación seleccionada le fue adicionada los activos que se mencionan arriba, inicialmente el peso de la tableta fue de 150 mg, posteriormente y de acuerdo a los resultados obtenidos se realizó una reducción de excipientes.

A continuación se muestra el procedimiento que se siguió en la adición del fármaco:

EVENTO	TIEMPO DE MEZCLADO	PRUEBAS
Mezcla Binaria	10'	
Mezcla Binaria + P.A. + Deslizante	15'	
Adición del Lubricante	5'	
Pruebas Reológicas		ángulo de reposo flujo densidad aparente densidad real densidad verdadera
Compresión		
Control de Calidad		dureza friabilidad desintegración variación de peso

Después de obtenerse el peso adecuado de las tabletas, se procedió a determinar la cantidad necesaria de color para obtener tabletas por compresión directa de la misma apariencia que las tabletas elaboradas por el método de granulación húmeda. Se probaron colores FD&C solubles en agua y colores laca (insolubles o poco solubles en agua).

Esta prueba se realizó con 100 g muestra del placebo de cada uno de los fármacos utilizados. Para obtener la cantidad exacta del color o los colores agregados se obtuvo la

diferencia del peso inicial del color y el peso final, el peso final se tuvo cuando el gránulo a prueba llegó a la coloración adecuada.

Posteriormente se prepararon las formulaciones en las que se incluyó la adición de los principios activos, que junto con los colores y el deslizante fueron adicionados en la misma etapa que se menciona en el procedimiento anterior, realizándose en cada paso las mismas determinaciones.

## 7. RESULTADOS.

7.1. CARACTERIZACION DE LOS EXCIPIENTES.

EXCIPIENTE	PROPIEDADES							
	F	AR	DA	DC	DV	%H	%C	P
lactosa sd	31.47	44.91	0.663	0.853	1.541	0.25	22.27	56.98
lactosa DC-11	21.86	39.01	0.609	0.755	1.536	0.31	19.34	60.35
lactosa anh.	4.18	49.86	0.620	0.871	1.870	0.10	28.82	66.84
lactosa ff	28.19	42.85	0.610	0.778	1.548	0.14	21.59	60.59
almidón starx1500	18.04	39.38	0.606	0.831	1.490	7.20	27.08	59.33
elcema G-250	0.65	46.99	0.345	0.476	1.548	4.98	27.52	77.71
emcompress LP	17.34	49.38	0.755	0.959	2.426	0.91	21.27	68.88
vampress F-1	52.05	41.16	0.683	0.928	1.701	5.69	26.40	59.85
avicel PH 101	2.90	53.54	0.274	0.456	1.578	4.11	39.91	82.64
avicel PH 102	1.65	51.02	0.300	0.456	1.570	4.05	34.21	80.89

F = Flujo (g/s).

AR = Angulo de Reposo (°)

DA= Densidad Aparente (g/ml). %C= Compactación (%)

DV= Densidad Verdadera (g/ml). %H = Humedad (%)

DC = Densidad Compactada (g/ml). P = Porosidad.

Tabla No. 3. Caracterización micromerítica de los diluentes empleados

DISTRIBUCION DEL TAMANO DE PARTICULA  
Lactosa spray-dried.

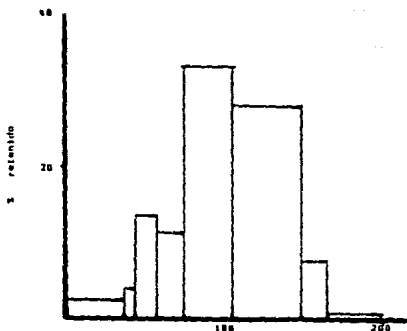
No malla	Abertura ( $\mu$ m)	Corte de malla (mm)	% Retenido
Base		<0.04	2.4
325	44	0.06	20.6
200	74	0.09	31.7
150	105	0.13	20.2
100	149	0.16	9.4
80	177	0.21	6.9
60	250	0.27	5.4
50	297	>0.30	3.4

Lactosa fast-flo.

No malla	Abertura ( $\mu$ m)	Corte de malla (mm)	% Retenido
Base		<0.04	2.5
400	38	0.04	4.2
325	44	0.05	13.6
250	58	0.07	11.3
200	74	0.09	33.0
150	105	0.13	27.8
100	149	0.16	7.3
80	177	>0.18	0.3

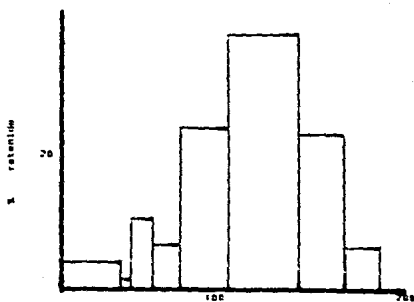
Tabla No. 3 a. Distribución del tamaño de partícula de las lactosas spray dried y fast flo.





DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTÍCULA (µm)

FIGURA 6. DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE LA LACTOSA FAST FLD.



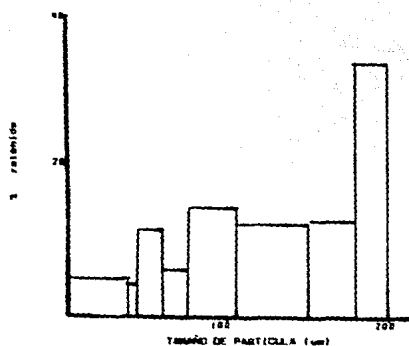
DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA (µm)

FIGURA 7. DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE LA LACTOSA DC-11.

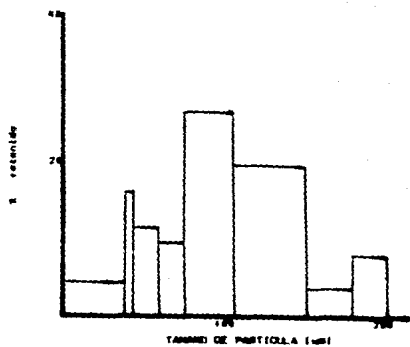
Lactosa DC-11.			
No malla	Abertura	Corte de malla	% Retenido
	( $\mu$ m)	(mm)	
Base		<0.04	3.4
400	38	0.04	1.6
325	44	0.05	6.8
250	58	0.07	6.1
200	74	0.09	20.8
150	105	0.13	33.4
100	149	0.16	20.2
80	177	>0.18	5.7

Lactosa Anhidra.			
No malla	Abertura	Corte de malla	% Retenido
	( $\mu$ m)	(mm)	
Base		<0.04	5.2
400	38	0.04	4.2
325	44	0.05	11.6
250	58	0.07	6.2
200	74	0.09	14.4
150	105	0.13	12.2
100	149	0.16	12.6
80	177	>0.18	33.6

Tabla No 3 b. Distribución del tamaño de partícula de las lactosas DC-11 y anhidra.



TAMANO DE PARTICULA (µm)  
 FIGURA 3. DISTRIBUCION DEL TAMANO DE PARTICULA  
 DE LA LACTOSA ANHIDRA.



TAMANO DE PARTICULA (µm)  
 FIGURA 4. DISTRIBUCION DEL TAMANO DE PARTICULA  
 DE ALMIDON SYDNEX-1000.

## Almidon STA RX 1500.

No malla	Abertura (mm)	Corte de malla (mm)	% Retenido
Base		<0.04	4.7
400	38	0.04	16.0
325	44	0.05	11.7
250	58	0.07	9.6
200	74	0.09	26.4
150	105	0.13	19.8
100	149	0.16	3.6
80	177	>0.18	8.2

## Avicel PH 101.

No malla	Abertura (mm)	Corte de malla (mm)	% Retenido
Base		<0.04	19.2
400	38	0.04	16.4
325	44	0.05	22.4
250	58	0.07	14.2
200	74	0.09	18.2
150	105	0.13	7.6
100	149	0.16	1.4
80	177	>0.18	0.6

Tabla No 3 c. Distribución de los tamaños de partícula del almidón STA RX 1500 y avicel PH 101.

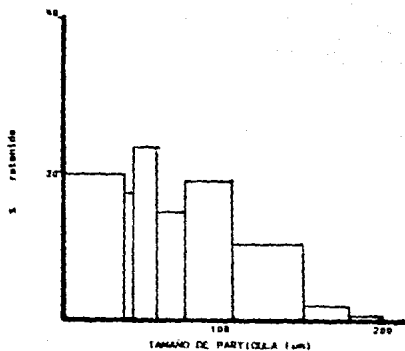


FIGURA 8.5. DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DE AVICEL PH 101.

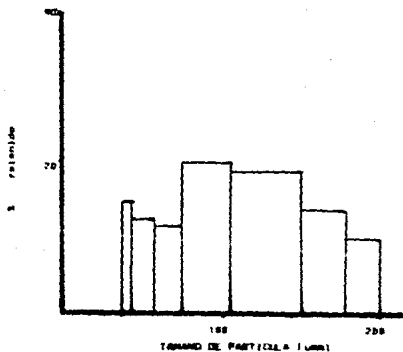


FIGURA 8.6. DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE AVICEL PH 102.

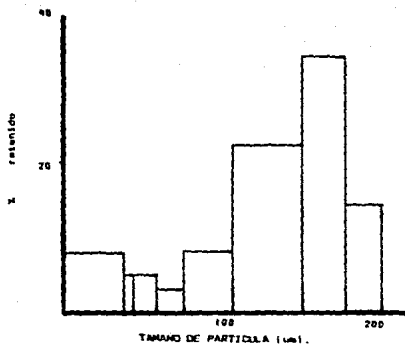
Avicel PH 102.

No malla	Abertura ( $\mu\text{m}$ )	Corte de malla ( $\text{mm}$ )	% Retenido
Base		<0.04	0.8
400	38	0.04	14.2
325	44	0.05	12.3
250	58	0.07	11.3
200	77	0.09	19.6
150	105	0.13	18.5
100	149	0.16	13.5
80	177	>0.18	9.8

Elcema G-250.

No malla	Abertura ( $\mu\text{m}$ )	Corte de malla ( $\text{mm}$ )	% Retenido
Base		<0.07	5.1
200	74	0.09	2.5
150	105	0.12	7.6
100	149	0.16	19.8
80	177	0.21	20.6
60	250	0.27	37.9
50	297	0.44	6.4
30	590	>0.60	0.0

Tabla No. 3 d. Distribución del tamaño de partícula del avicel PH 102 y elcema G-250.



TAMANO DE PARTÍCULA (µm).  
 FIGURA 7. DISTRIBUCION DEL TAMANO DE PARTÍCULA  
 DE ENCOMPRESS LP.

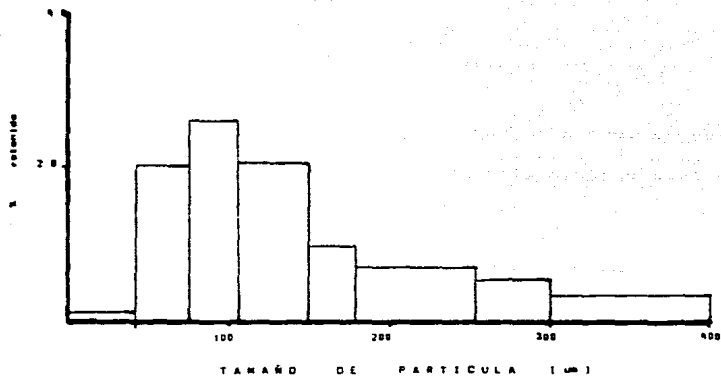


FIGURA 1 B. DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE LA LACTOSA SPRAY DRIED .



Emcompress LP.			
No malla	Abertura ( $\mu$ m)	Corte de malla (mm)	% Retenido
Base		<0.04	7.9
400	38	0.04	5.2
325	44	0.05	4.8
250	58	0.07	3.2
200	74	0.09	7.8
150	105	0.13	22.7
100	149	0.16	33.9
80	177	>0.18	14.5

Vampress Formula Uno.			
No malla	Abertura ( $\mu$ m)	Corte de malla (mm)	% Retenido
Base		<0.04	47.6
200	74	0.05	13.6
150	105	0.06	6.5
100	149	0.11	4.3
80	177	0.16	2.6
60	250	0.24	5.7
50	297	0.44	10.0
30	590	>0.60	9.7

Tabla No. 3 e. Distribución del tamaño de partícula del emcompress LP y vampress fórmula uno.

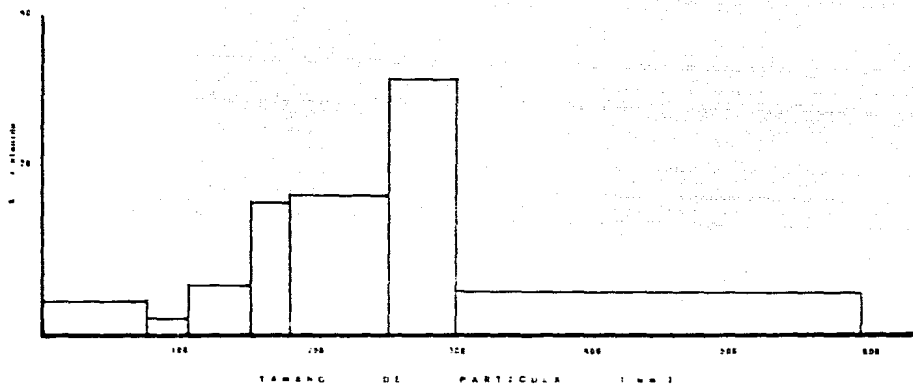


FIGURA 1. DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE ENCOMPRESS LP.

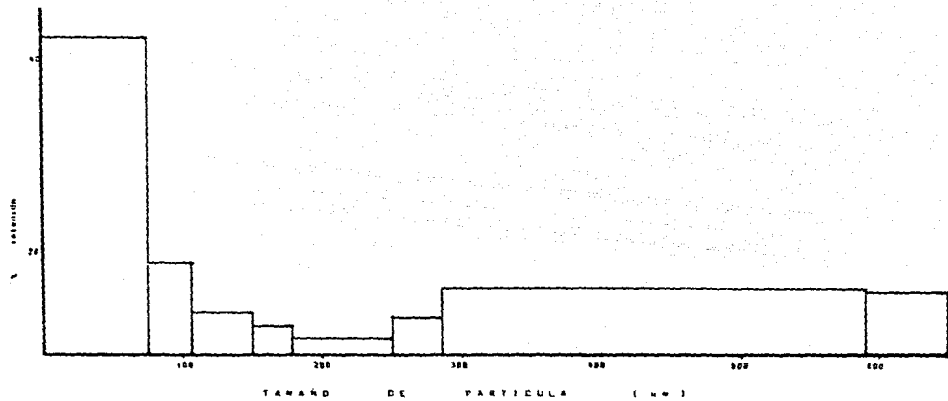


FIGURA 3 18. DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE VANPRESE FORMULA UNO.

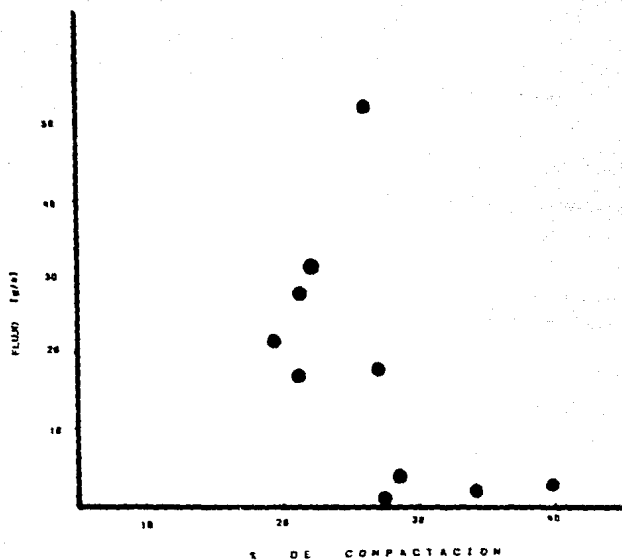


FIGURA 11. RELACION ENTRE EL FLUIDO Y LA COMPACTACION DE DIFERENTES MATERIALES.

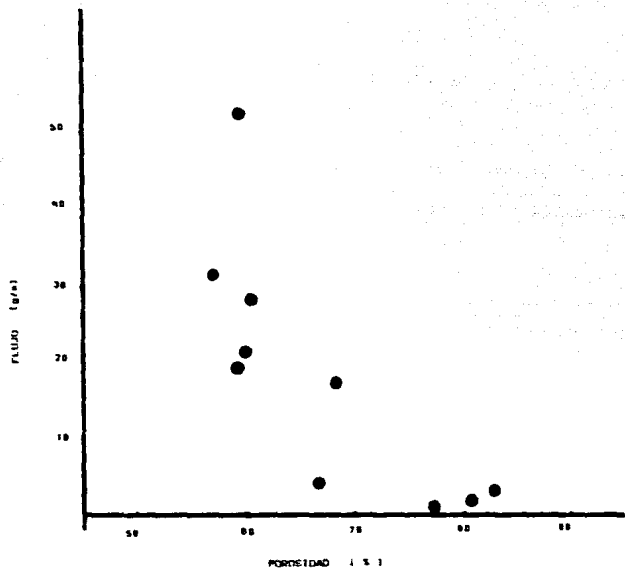


FIGURA 12. EFECTO DE LA POROSIDAD SOBRE EL FLUJO USANDO DIFERENTES MATERIALES.

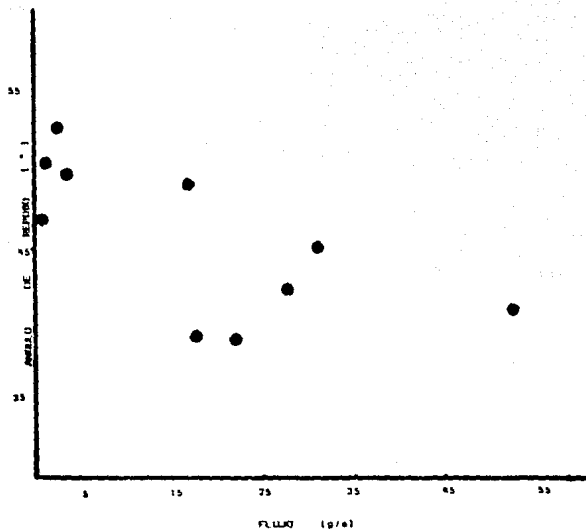


FIGURA 13. RELACION ENTRE EL FLUJO Y EL ANILLO DE REPOSO USANDO  
DIFERENTES MATERIALES.

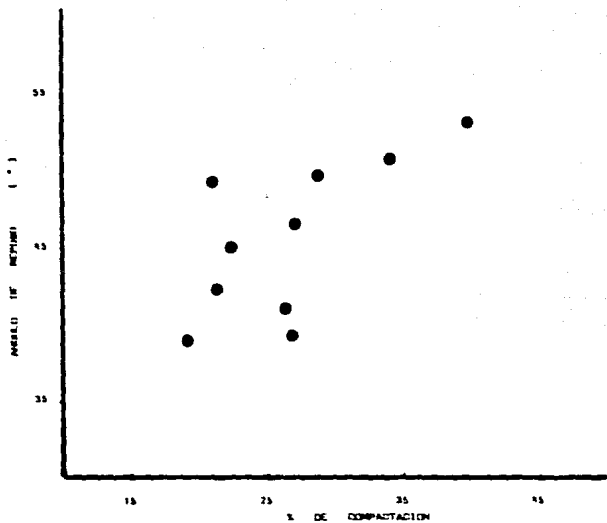


FIGURA 14. RELACION ENTRE EL ANGULO DE REPOSOS Y LA COMPACTACION DE DIFERENTES MATERIALES.

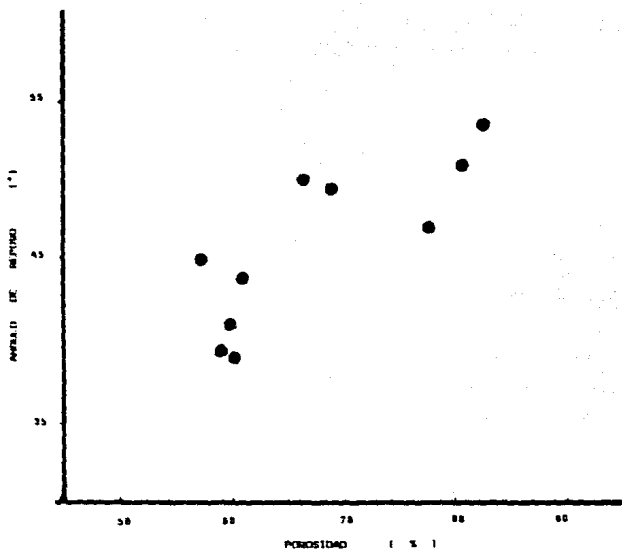


FIGURA 15. EFECTO DE LA POROSIDAD SOBRE EL ANGULO DE REPOSO DE  
DIFERENTES MATERIALES.



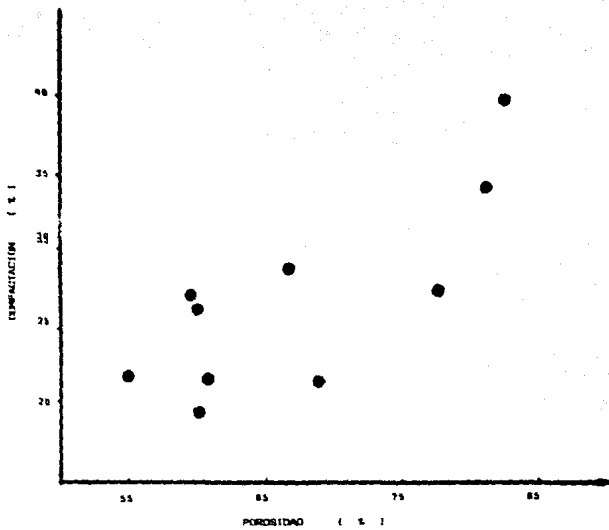


FIGURA 18. EFECTO DE LA POROSIDAD SOBRE LA COMPACTACION  
USANDO DIFERENTES MATERIALES.

El comportamiento de los excipientes, de acuerdo al flujo y la compactación, fué de la siguiente manera:

**FLUJO:**

vampress F-1 > lactosa sd > lactosa ff > lactosa DC-11 >  
almidón STARX 1500 > emcompress LP > lactosa anhidra > avicel  
PH 101 > avicel PH 102 > elcema G-250 .

**DE COMPACTACION:**

avicel PH 101 > avicel PH 102 > lactosa anhidra > elcema G-  
250 > almidón STARX 1500 > vampress fórmula uno > lactosa ff  
> emcompress LP > lactosa DC-11 .

**7.2. MEZCLAS BINARIAS.**

Se seleccionaron las siguientes mezclas de acuerdo a los resultados obtenidos:

**EXCIPIENTES CON EL MEJOR FLUJO:**

- \* vampress fórmula uno
- \* lactosa spray dried
- \* lactosa DC-11
- \* lactosa anhidra

**EXCIPIENTES CON LA MEJOR COMPACTACION:**

- \* avicel PH 101
- \* almidón STA RX 1500
- \* avicel PH 102.

En la tabla No 2 se mencionan las mezclas que se hicieron y las concentraciones de los componentes de cada una de las mezclas.

EXCIPIENTE/MZCLA	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII	XXIII	XXIV	XXV	
lactosa sd	-	-	-	75	50	25	75	50	-	-	-	75	50	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
lactosa ff	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	75	50	75	50	75	50	25	-	-	-	-	
lactosa dc11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	75	50	75	-	
lactosa anh.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	75	
vampres fl	75	50	25	-	-	-	-	-	75	50	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
avical PR 101	25	50	75	-	-	-	25	50	-	-	-	-	-	-	25	50	-	-	-	-	-	-	25	50	-	25
avical PR 102	-	-	-	25	50	75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	50	-	-	-	-	-	-	25	-
elom G 250	-	-	-	-	-	-	-	-	25	50	75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
simid N STAX 1500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	50	75	-	-	-	-	-	25	50	75	-	-	-	-
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

148. No. 2. Concentración de los componentes de las mezclas binarias realizadas en este estudio

MEZCLA	F g/s		A.R. (°)		D.A. g/ml		D.R. g/ml		D.V. g/ml		C %		P %	
	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc
I	29.10	39.79	44.09	44.26	0.552	0.583	0.793	0.810	1.659	1.670	30.39	29.79	67.7	65.0
II	10.60	27.48	47.37	47.35	0.440	0.410	0.610	0.602	1.677	1.660	32.51	33.36	71.7	71.0
III	20.05	15.19	49.98	50.45	0.361	0.376	0.512	0.574	1.579	1.609	34.67	36.52	74.0	74.0
IV	26.60	24.22	45.62	46.44	0.402	0.372	0.491	0.704	1.526	1.548	28.80	25.20	62.0	61.0
V	5.31	16.56	45.66	47.97	0.401	0.482	0.455	0.561	1.544	1.556	30.91	28.74	64.0	61.0
VI	2.43	9.31	44.96	49.49	0.361	0.391	0.527	0.511	1.556	1.561	31.51	31.21	66.0	64.0
VII	13.53	24.33	51.01	47.07	0.472	0.566	0.659	0.704	1.529	1.557	35.55	28.62	62.0	61.0
VIII	4.80	17.19	52.55	49.23	0.377	0.479	0.571	0.655	1.546	1.556	33.08	31.99	70.0	69.0
IX	4.80	39.20	47.05	42.67	0.639	0.599	0.871	0.815	1.664	1.663	34.66	21.90	67.0	64.0
X	13.45	26.35	46.32	44.08	0.560	0.514	0.716	0.702	1.625	1.625	22.11	25.31	61.0	61.0
XI	7.08	13.50	52.14	45.53	0.444	0.430	0.572	0.539	1.557	1.556	22.38	27.24	71.0	71.0
XII	28.74	28.11	45.87	43.53	0.629	0.649	0.849	0.848	1.527	1.528	25.91	23.47	61.0	61.0
XIII	24.15	24.76	45.27	42.15	0.619	0.633	0.831	0.842	1.497	1.512	25.51	24.67	55.0	52.0
XIV	7.79	21.40	44.34	45.76	0.598	0.620	0.831	0.837	1.473	1.423	28.74	25.58	59.0	55.0
XV	26.61	21.84	47.53	45.52	0.471	0.526	0.677	0.648	1.521	1.551	24.27	25.77	61.0	61.0
XVI	17.96	15.55	46.31	48.70	0.388	0.442	0.573	0.677	1.547	1.553	32.29	30.79	61.0	61.0
XVII	29.00	21.90	45.38	44.89	0.487	0.533	0.671	0.698	1.534	1.554	27.42	24.71	61.0	61.0
XVIII	16.62	14.42	48.22	47.97	0.401	0.455	0.590	0.617	1.527	1.540	32.05	27.95	71.0	71.0
XIX	30.22	25.65	45.63	43.98	0.609	0.600	0.792	0.791	1.525	1.524	27.63	22.86	61.0	61.0
XX	29.98	23.12	43.30	41.11	0.595	0.608	0.811	0.829	1.491	1.519	26.63	24.31	61.0	61.0
XXI	6.81	20.58	44.62	40.29	0.582	0.607	0.800	0.818	1.525	1.525	27.75	25.71	61.0	61.0
XXII	4.89	17.12	48.90	42.64	0.675	0.525	0.854	0.690	1.544	1.547	27.37	24.48	65.0	65.0
XXIII	6.79	17.38	54.17	44.78	0.383	0.442	0.567	0.606	1.548	1.557	32.43	29.53	71.0	71.0
XXIV	25.10	16.81	45.96	42.75	0.476	0.532	0.644	0.602	1.552	1.545	21.19	23.01	61.0	61.0
XXV	4.73	3.86	---	56.78	0.486	0.534	0.732	0.767	---	1.797	33.63	33.56	---	---

F = flujo, AR = ángulo de reposo, DA = densidad aparente,

DR = densidad real, DV = densidad verdadera, C = compactación,

P = porosidad.

\*Tabla No. 4. Caracterización micrográfica de los suelos

binarios. (Comparación entre los resultados obtenidos experimentalmente y los resultados calculados a partir de los datos obtenidos de cada uno de los componentes.)

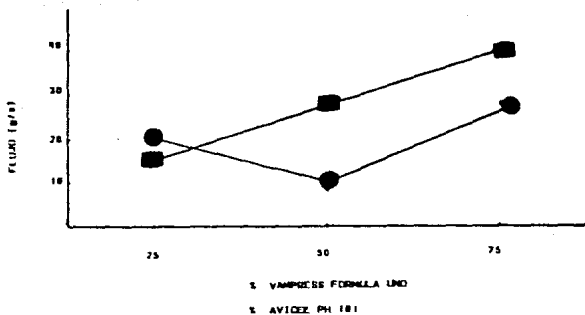


FIGURA # 17. COMPARACION DE LOS FLUJOS EXPERIMENTALES ( ● ) Y CALCULADOS ( ■ ) DE MEZCLAS REALIZADAS A BASE DE VAMPRESS FORMULA UNO - AVICEL PH 101.

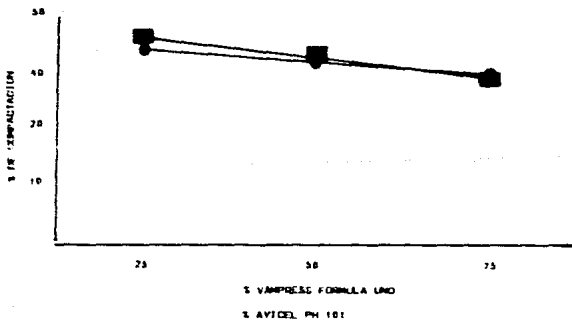
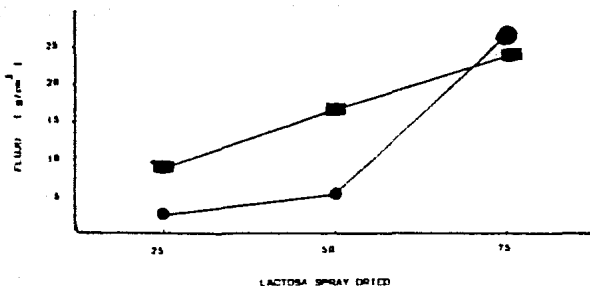
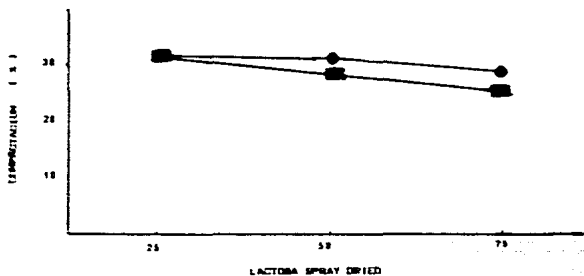


FIGURA # 18. COMPARACION DE LA COMPACTACION EXPERIMENTAL ( ● ) Y CALCULADA ( ■ ) DE MEZCLAS REALIZADAS A BASE DE VAMPRESS FORMULA UNO - AVICEL PH 101.



AVICEL PH 102

FIGURA 16. COMPARACION DE LOS RESULTADOS DE FLUJOS EXPERIMENTALES ( ● ) Y CALCULADOS ( ■ ) DE MEZCLAS REALIZADAS A BASE DE LACTOSA SPRAY DRIED Y AVICEL PH 102.



AVICEL PH 102

FIGURA 20. COMPARACION DE LA COMPACTACION EXPERIMENTAL ( ● ) Y CALCULADA ( ■ ) DE MEZCLAS REALIZADAS A BASE DE LACTOSA SPRAY DRIED Y AVICEL PH 102.

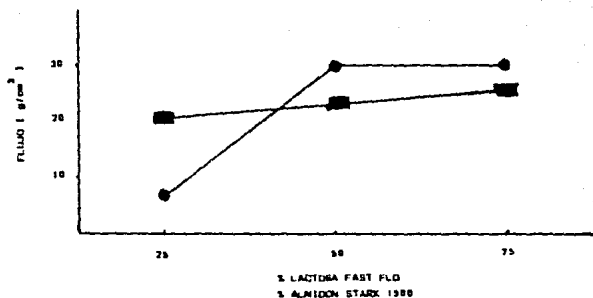


FIGURA 21. COMPARACION DE FLUJOS EXPERIMENTALES (●) Y CALCULADOS (■) DE MEZCLAS REALIZADAS A BASE DE LACTOSA FAST FLO Y ALMIDON STARK 1500

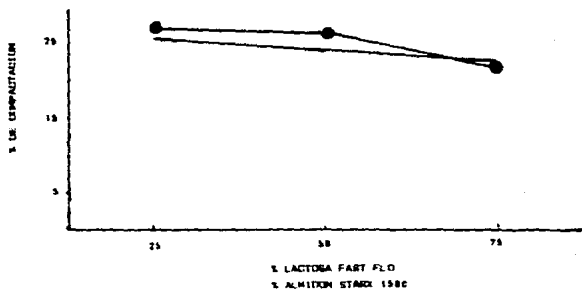


FIGURA 22. COMPARACION DE LA COMPACTACION EXPERIMENTAL (●) Y CALCULADA (■) DE MEZCLAS REALIZADAS A BASE DE LACTOSA FAST FLO Y ALMIDON STARK 1500.

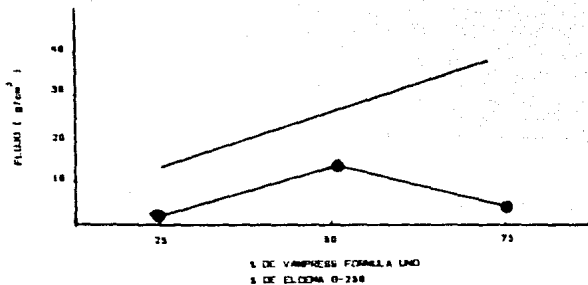


FIGURA 23. COMPARACION DE LOS FLUJOS EXPERIMENTALES ( ● ) Y CALCULADOS ( — ) DE MEZCLAS REALIZADAS A BASE DE VAMPRESS FÓRMULA UNO Y ELCOMA O-250.

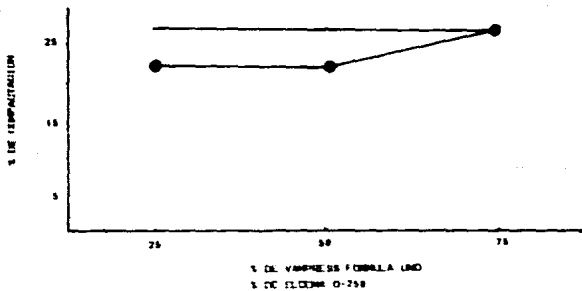


FIGURA 24. COMPARACION DE LA COMPACTACION EXPERIMENTAL ( ● ) Y CALCULADA ( — ) DE MEZCLAS REALIZADAS A BASE DE VAMPRESS FÓRMULA UNO Y ELCOMA O-250.



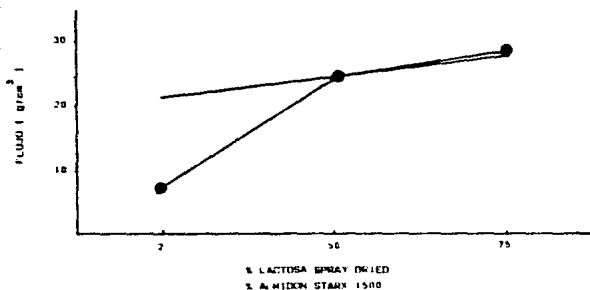


FIGURA 25. COMPARACION DE LOS FLUJOS EXPERIMENTALES (●) Y CALCULADOS (○) DE MEZCLAS REALIZADAS A BASE DE LACTOSA SPRAY DRIED Y AMILON STARK 1500.

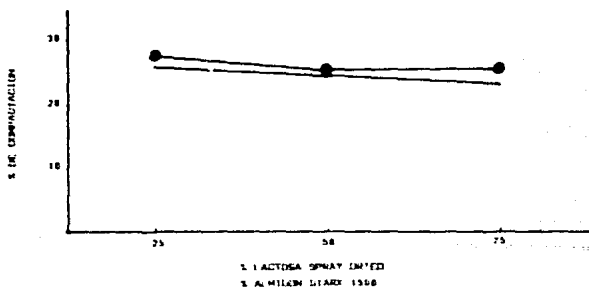


FIGURA 26. COMPARACION DE LA COMPACTACION EXPERIMENTAL (●) Y CALCULADA (○) DE MEZCLAS REALIZADAS A BASE DE LACTOSA SPRAY DRIED Y AMILON STARK 1500.

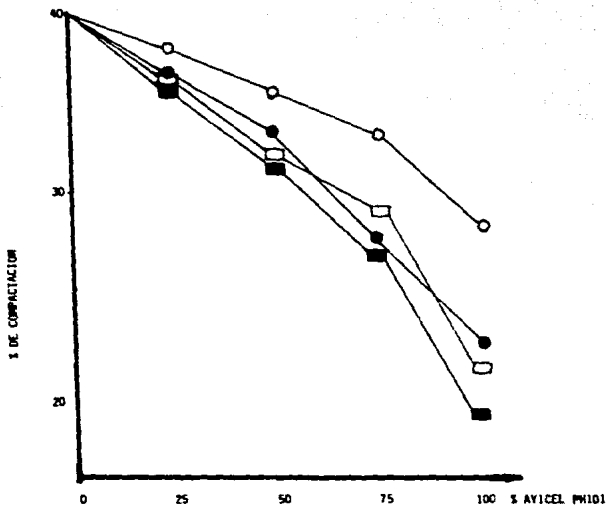


FIGURA # 27. PERFIL DE COMPACTACION DE MEZCLAS DE AVICEL PH 101  
 CON LACTOSA DC-11 ( ■ ), LACTOSA FAST FLO ( □ ),  
 LACTOSA SPRAY DRIED ( ● ), LACTOSA ANHIDRA ( ○ ).

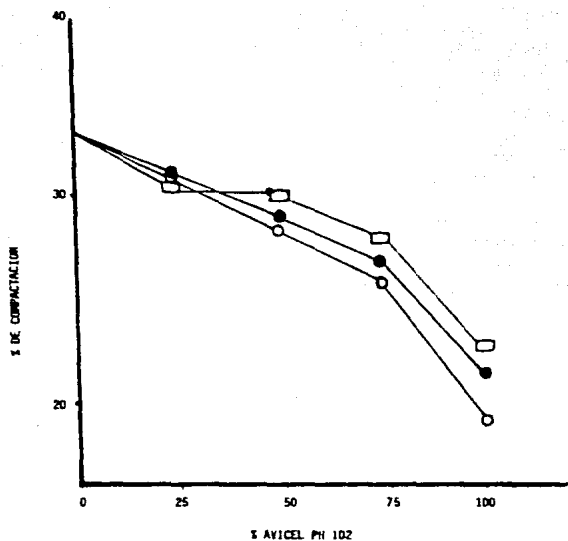


FIGURA # 28. PERFIL DE COMPACTACION DE MEZCLAS DE AVICEL PH 102

CON LACTOSA DC 11 ( ○ ), LACTOSA FAST FLO ( ● )

Y LACTOSA SPRAY DRIED ( □ ).

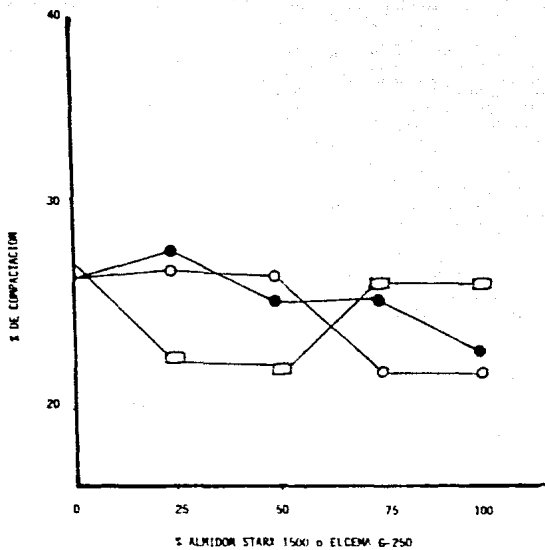


FIGURA # 29. PERFIL DE COMPACTACION DE LACTOSA FAST FLO-ALMIDON STARX 1500 ( ● )  
 LACTOSA SPRAY DRIED-ALMIDON STARX 1500 ( ○ ) Y VAMPRESS FORMULA UNO-  
 ELCEMA G-250 ( □ ).

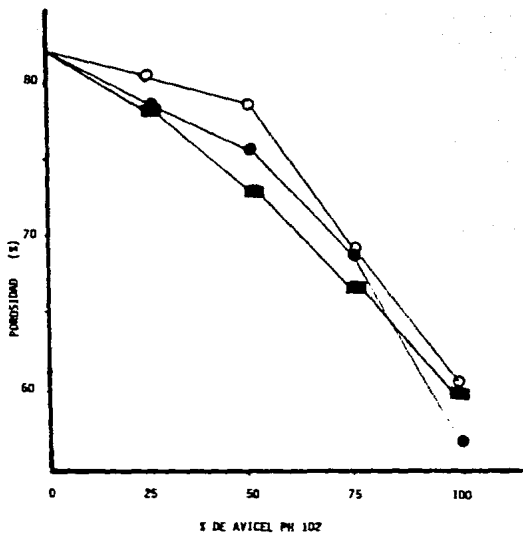


FIGURA # 31. COMPORTAMIENTO DE LA POROSIDAD DE MEZCLAS DE AVICEL PH 102  
 CON LACTOSA DC II ( ● ), LACTOSA FAST FLO ( ○ ) Y  
 LACTOSA SPRAY DRIED ( ■ ).

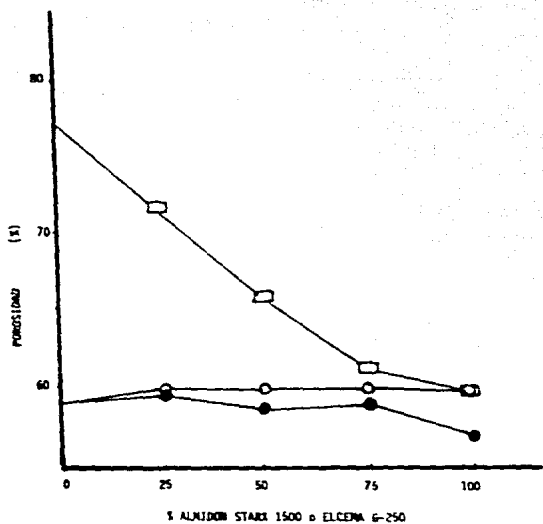


FIGURA # 32. COMPORTAMIENTO DE LA POROSIDAD DE ALMIDÓN STARCH 1500 CON LACTOSA FAST FLO ( ○ ), LACTOSA SPRAY DRIED ( ● ) Y ELCENA G-250 CON YAMPRESS FORMULA UNO ( □ ).

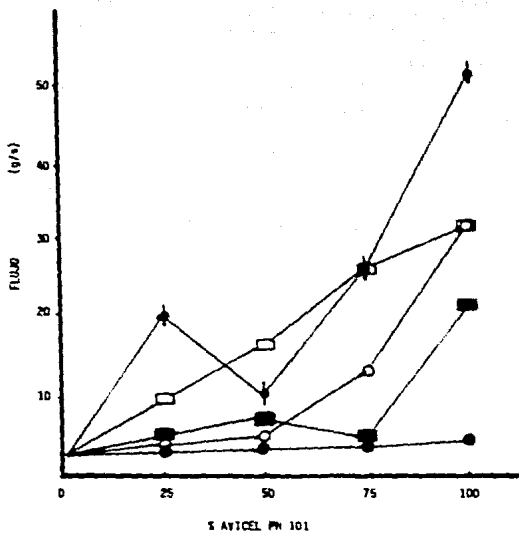


FIGURA F 33. COMPORTAMIENTO DEL FLUJO DE AVICEL PH 101 CON  
 LACTOSA DC 11 ( ■ ), LACTOSA FAST FLO ( □ )  
 LACTOSA SPRAY DILJED ( ○ ), LACTOSA ANHIDRA ( ● ),  
 YAMPRESS FORMULA UNO ( ◆ ).

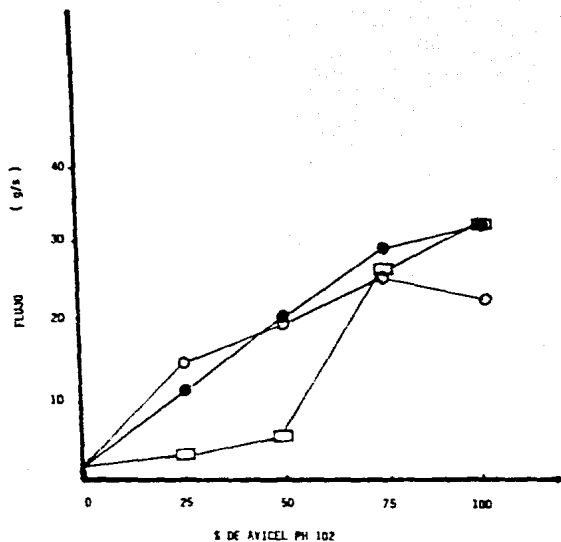


FIGURA # 34. COMPORTAMIENTO DEL FLUJO DE AVICEL PH 102 CON

LACTOSA FAST FLO ( ● ), LACTOSA SPRAY DRIED ( □ )

Y LACTOSA DC 11 ( ○ )



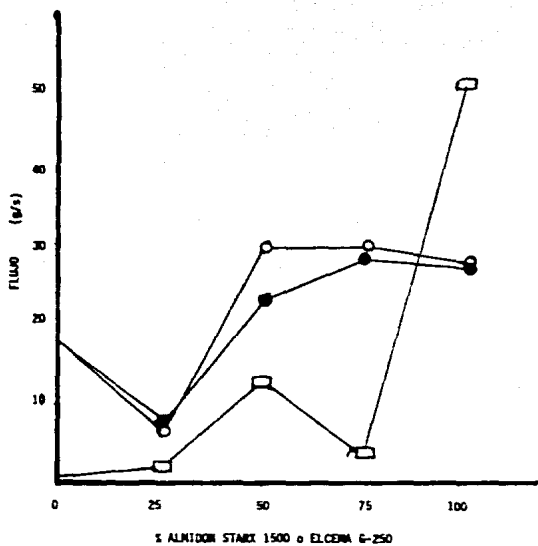


FIGURA # 35. COMPORTAMIENTO DEL FLUJO DE ALMIDON STARCH 1500 CON  
 LACTOSA FAST FLO ( ○ ), LACTOSA SPRAY DRIED ( ● )  
 Y ELCEMA G-250 CON VANPRESS FORMULA 110 ( □ )

### 7.3. SELECCION DE LAS MEJORES MEZCLAS BINARIAS.

El comportamiento de todas las mezclas con respecto al flujo y a la compactación se muestra en el siguiente gráfico:

Las mezclas que presentaron mejor ambas propiedades son las siguientes:

Mezcla I  
Mezcla IV  
Mezcla XII  
Mezcla XIII  
Mezcla XV  
Mezcla XVII  
Mezcla XX  
Mezcla XXIV  
Mezcla XXV\*

(\*) Se mejoró el flujo hasta un 400 % con la adición de 0.2 % de aerosil 200 y 0.25 % de estearato de magnesio. Esta prueba se realizó de manera especial, pues fué la mezcla que presentó una mayor compactación.

### 7.4. PERFIL DE COMPRESIBILIDAD DE LAS MEZCLAS SELECCIONADAS.

MEZCLA	FUERZA DE COMPRESION (Kg/cm <sup>2</sup> ).		
	25	75	125
I	2.84 usc	14.92 usc	23.28 usc
IV	3.27 "	9.70 "	15.07 "
XII	1.00 "	4.43 "	8.00 "
XIII	1.60 "	7.10 "	11.00 "
XV	3.87 "	11.57 "	19.37 "
XVII	3.47 "	10.60 "	18.17 "
XX	1.27 "	7.93 "	12.27 "
XXIV	3.00 "	9.43 "	15.03 "
XXV	4.30 "	12.60 "	22.00 "

Tabla No. 4. Perfil compresible de las mezclas binarias.

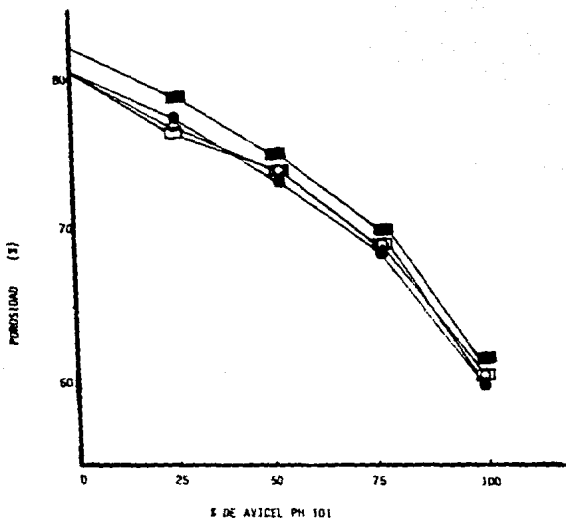


FIGURA # 30. COMPORTAMIENTO DE MEZCLAS DE AVICEL PH 101 CON LACTOSA

DC 11 ( ● ), LACTOSA FAST FLD ( ○ ), LACTOSA SPRAY

DRIED ( □ ), LACTOSA ANHIDRA ( ■ ), CUANDO EL PARAMETRO

ES LA POROSIDAD.

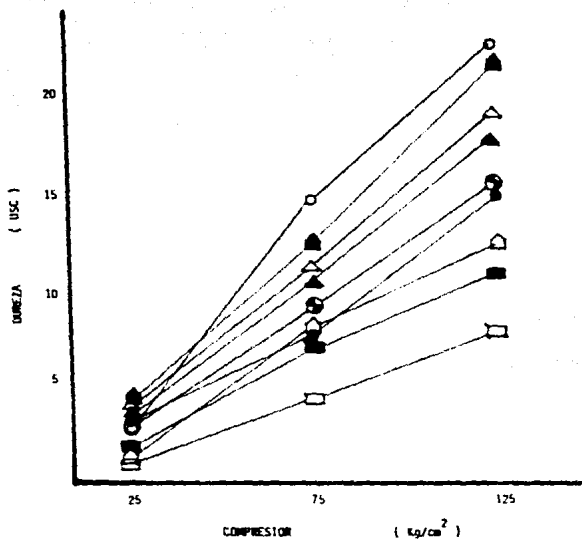


FIGURA # 36. PERFIL COMPRESIBLE DE LAS MEJORES MEZCLAS BINARIAS.

- MEZCLA I ○
- MEZCLA XIII ●
- MEZCLA XII ◻
- MEZCLA XIII ■
- MEZCLA XV △
- MEZCLA XVI ▲
- MEZCLA XVII ◻
- MEZCLA VIII ⊙
- MEZCLA XIX ▲

PRUEBAS DE LUBRICACION.

COMPRESIBILIDAD.

MEZCLA	FUERZA DE COMPRESION (Kg/cm <sup>2</sup> )					
			25	75	125	
	0.25 %	Est. Mg				
IV	0.50 %	"	1.76 USC	6.17 USC	10.16 USC	
	0.50 %	"	1.50 "	5.92 "	8.92 "	
	1.00 %	"	1.00 "	4.78 "	8.32 "	
XV	0.25 %	"	2.54 "	9.36 "	14.20 "	
	0.50 %	"	1.84 "	6.08 "	13.84 "	
	1.00 %	"	1.42 "	7.54 "	11.54 "	
XVII	0.25 %	"	2.66 "	9.05 "	16.50 "	
	0.50 %	"	1.92 "	8.14 "	13.34 "	
	1.00 %	"	1.54 "	7.06 "	11.50 "	
XXIV	0.25 %	"	1.62 "	6.96 "	12.58 "	
	0.50 %	"	1.20 "	5.76 "	10.02 "	
XXV	0.25 %	"	3.11 "	10.37 "	19.21 "	

Tabla No. 6. Efecto del estearato de magnesio sobre la compresibilidad de las mezclas binarias.

FRIABILIDAD

MEZCLA	FUERZA DE COMPRESION. (Kg/cm <sup>2</sup> )					
			25	75	125	
	0.25 %	Est. Mg				
IV	0.50 %	"	*	*	0.64 %	
	0.50 %	"	*	0.16	0.66 %	
	1.00 %	"	*	1.96 %	0.79 %	
XV	0.25 %	"	3.68 %	0.66 %	0.70 %	
	0.50 %	"	4.50 %	1.06 %	0.44 %	
	1.00 %	"	*	0.91 %	0.44 %	
XVII	0.25 %	"	*	1.47 %	0.59 %	
	0.50 %	"	*	1.72 %	0.61 %	
	1.00 %	"	*	1.97 %	0.69 %	
XXIV	0.25 %	"	*	*	0.61 %	
	0.50 %	"	*	1.08 %	0.84 %	
XXV	0.25 %	"	2.05 %	0.59 %	0.44 %	

Tabla No. 7. Efecto del estearato de magnesio sobre la friabilidad de las tabletas.

\* al menos una de las tabletas en la determinación se disgregó completamente.

**TIEMPO DE DESINTEGRACION.**  
**FUERZA DE COMPRESION. (kg/cm<sup>2</sup>)**

MEZCLA		FUERZA DE COMPRESION. (kg/cm <sup>2</sup> )		125
		25	75	
IV	0.25 ‡ Est. Mg	< 1 min	< 1 min	< 1 min
	0.50 ‡ "	< 1 "	< 1 "	< 1 "
	1.00 ‡ "	< 1 "	< 1 "	3 "
XV	0.25 ‡ "	< 1 "	< 1 "	5 "
	0.50 ‡ "	< 1 "	< 1 "	3.1"
	1.00 ‡ "	< 1 "	2.7"	3.5"
XVII	0.25 ‡ "	< 1 "	< 1 "	2.5"
	0.50 ‡ "	< 1 "	< 1 "	2.7"
	1.00 ‡ "	< 1 "	1.1"	6.0"
XXIV	0.25 ‡ "	< 1 "	< 1 "	< 1 "
	0.50 ‡ "	< 1 "	< 1 "	< 1 "
XXV	0.25 ‡ "	< 1 "	< 1 "	< 1 "

Tabla No. 8. Comportamiento de la desintegración conforme aumenta la concentración de estearato de magnesio.

**7.5. ADICION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS A LAS MEZCLAS  
 SELECCIONADAS**

Las mezclas que mejores propiedades mostraron, según los métodos utilizados, fueron:

- mezcla I
- mezcla XV (+)
- mezcla XVII (+)
- mezcla XXV

(+) a estas mezclas no se les adicionó el principio activo, por falta de uno de sus componentes (lactosa fast flo).

## MEZCLA I

FARMACO	F	AR	DA	DR	DV	VP	f	D	tD
	g/s	(°)	g/cm <sup>2</sup>	g/cm <sup>2</sup>	g/cm <sup>2</sup>	g	g	usc	seg
A	16.2	46.8	0.544	0.782	1.666	2.41	0.39	10.9	20
B	21.1	41.3	0.560	0.787	1.653	1.52	0.45	8.1	15
C	32.9	44.0	0.556	0.781	1.644	4.13	0.72	6.7	10
D	32.6	44.3	0.560	0.778	1.772	6.13	0.76	8.1	30
E	12.2	46.7	0.588	0.845	-----	5.66	1.10	3.0	20
F	31.4	42.4	0.552	0.775	-----	1.22	0.55	8.4	20
G	19.9	47.5	0.524	0.780	-----	1.15	0.58	8.4	15
H	29.1	40.7	0.568	0.780	1.920	3.17	0.82	8.6	25

## MEZCLA XXV

FARMACO	F	AR	DA	DR	DV	VP	f	D	tD
	g/s	(°)	g/cm <sup>3</sup>	g/cm <sup>3</sup>	g/cm <sup>3</sup>	g	g	usc	seg
A	16.8	46.1	0.568	0.780	1.996	1.51	0.78	9.1	180
C	14.6	46.8	0.568	0.763	1.999	1.19	0.70	8.1	50
D	9.9	44.6	0.560	0.777	2.011	1.38	0.83	7.4	60
E	6.3	47.8	0.572	0.777	1.994	0.54	0.53	9.6	50
G	12.0	46.3	0.564	0.766	2.013	0.79	0.63	10.3	180
H	13.1	47.1	0.564	0.766	2.017	1.24	0.47	7.9	50

F = flujo, AR = angulo de reposo, DA = densidad aparente  
 DR = densidad real, DV = densidad verdadera, VP = variacion  
 de peso, f = friabilidad, D = dureza, tD = tiempo de  
 desintegracion.

Tabla No. 9. Comportamiento micromeritico de las mezclas I y  
 XXV teniendo a los principios activos como uno de sus  
 componentes.

7.6. FORMULACIONES TENTATIVAS UTILIZANDO LA MEZCLA XXV.

A) Noretindrona	0.400 mg
Etinilestradiol	0.035 mg
Lactosa anhidra	37.001 mg
Avicel PH 101	12.334 mg
Aerosil 200	0.100 mg
Estearato de Magnesio	0.125 mg
Laca de aluminio rojo No. 3	0.005 mg
B) Acetato de parametasona	2.00 mg
Lactosa anhidra	73.18 mg
Avicel PH 101	24.39 mg
Aerosil 200	0.20 mg
Estearato de magnesio	0.25 mg
Amarillo laca No. 5	0.05 mg
Amarillo laca No. 6	0.03 mg
C) Acetato de parametasona	1.00 mg
Lactosa anhidra	73.91 mg
Avicel PH 101	24.63 mg
Aerosil 200	0.20 mg
Estearato de magnesio	0.25 mg
Amarillo laca No. 5	0.01 mg
D) Acetato de clormadinona	2.00 mg
Lactosa anhidra	72.94 mg
Avicel PH 101	24.31 mg
Aerosil 200	0.20 mg
Estearato de magnesio	0.25 mg
Azul laca No 1	0.30 mg



E) Mestranol	0.08	mg
Acetato de Clormadinona	2.00	mg
Lactosa Anhidra	35.62	mg
Avicel PH 101	11.88	mg
Aerosil 200	0.10	mg
Estearato de magnesio	0.125	mg
Amarillo laca No 5	0.100	mg
Azul laca No. 1	0.100	mg
F) Mestranol	0.08	mg
Lactosa anhidra	74.60	mg
Avicel PH 101	24.86	mg
Aerosil 200	0.20	mg
Estearato de magnesio	0.25	mg
Laca de aluminio rojo No. 3	0.01	mg
G) Noretindrona	1.00	mg
Mestranol	0.05	mg
Lactosa anhidra	12.175	mg
Avicel PH 101	36.525	mg
Aerosil 200	0.10	mg
Estearato de magnesio	0.125	mg
Laca de aluminio rojo No. 3	0.01	mg
H) Acetato de clormadinona	2.00	mg
Mestranol	0.08	mg
Lactosa anhidra	24.36	mg
Avicel PH 101	73.07	mg
Aerosil 200	0.20	mg
Estearato de magnesio	0.25	mg
Laca amarilla No. 6	0.04	mg

#### 7.6. APARIENCIA FISICA DE LAS TABLETAS.

Las tabletas obtenidas por compresión directa utilizando colores FD&C solubles en agua presentaron problemas de moteado y son bastante opacas. Conforme aumenta la concentración del color es más grande el problema de moteado aún cuando el color se tamizó por malla No 400 antes del mezclado.

Cuando el color laca fué utilizado, las tabletas presentaron buena apariencia: muy brillosas, ningún problema de moteado cuando los colores se pasan previo al mezclado por malla No 325 ó malla No 400. Se presentan algunos ligeros problemas de moteado cuando este paso no se lleva a cabo.

Se logró obtener una igualación de los colores de las diferentes tabletas elaboradas por compresión directa con aquellas que se producen por granulación húmeda.

7.7. COMPORTAMIENTO DE LAS FORMULACIONES TENTATIVAS  
UTILIZANDO LA MEZCLA XXV.

FARMACO	F	AR	DA	DR	DV	VP	D	f	td
acetato de parametasona 1 mg	---	50.2	0.560	0.769	1.951	1.43	7.0	0.13	<1
2 mg	14.33	46.4	0.548	0.761	2.021	0.80	11.0	0.18	3
acetato de clormadinona 2 mg	14.52	43.4	0.584	0.811	1.959	1.56	5.2	0.14	<1
mestranol 0.08 mg	22.49	48.6	0.556	0.764	1.993	1.62	7.8	0.16	1
mestranol 0.08 mg acetato de clormadinona 2 mg	15.56	46.8	0.548	0.753	1.960	2.25	8.7	0.34	5
noretindrona 0.4 mg									
etinilestradiol 0.035 mg	23.14	46.3	0.556	0.764	1.973	3.58	7.5	0.26	3
noretindrona 1 mg									
mestranol 0.05 mg	18.32	44.9	0.556	0.755	2.001	1.24	10.4	0.38	10
acetato de clormadinona 2 mg									
mestranol 0.08 mg	12.44	47.1	0.552	0.748	1.998	1.22	8.7	0.17	2

F= flujo (g/s)

AR= ángulo de reposo (°)

DA= densidad aparente (g/cm<sup>3</sup>)

DR= densidad real (g/cm<sup>3</sup>)

DV= densidad verdadera (g/cm<sup>3</sup>)

VP= variación de peso (%)

D = dureza (usc)

f = friabilidad (%)

td= tiempo de desint. (min)

Tabla No. 10. Comportamiento micromerítico de las formulaciones tentativas de la mezcla XXV. (Estas formulaciones contienen 0.2 % de aerosil 200 y 0.25 % de estearato de magnesio).



	GRANULACION HUMEDA	COMPRESION DIRECTA
	Mestranol/Acet. Clormadinona	
friabilidad	0.1 %	0.34 %
dureza	5.7 usc	8.65 usc
var. de peso	4.2 %	2.25 %
t. de desint.	7.0 min	5.0 min
	Noretindrona/ Etillestadiol	
friabilidad	0.1 %	0.26 %
dureza	5.3 usc	7.52 usc
var. de peso	7.7 %	3.58 %
t. de desint.	7.0 min.	3.0 min
	Noretindrona/Mestranol	
friabilidad	0.2 %	0.38 %
dureza	6.9 usc	10.43 usc
var. de peso	7.7 %	1.24 %
t. de desint.	6.0 min	10.0 min
	Acet.Clorm./Mestranol	
friabilidad	0.04 %	0.17 %
dureza	7.42 usc	8.67 usc
var. de peso	6.1 %	1.22 %
t. de desint.	8.0 min	2.0 min.

#### 7. 10. COMPARACION ENTRE LOS DOS PROCESOS DE ELABORACION.

La diferencia más importante que se observa en el proceso por compresión directa es el ahorro aproximado, en general, de 8-12 hrs ( que es el tiempo en que se tarda en secar los polvos ). Con esto, se tiene un ahorro lógico de la energía gastada y una mejor optimización del tiempo empleado.

**B. ANALISIS DE RESULTADOS.**

Teóricamente debería existir una relación entre la densidad, el flujo, el tamaño de partícula, Angulo de reposo y la porosidad; pueden observarse en la tabla No 3 y las figuras 11-16 algunas relaciones de las propiedades determinadas en este trabajo.

Un análisis interesante de estas relaciones flujo-densidad verdadera refleja que mientras la lactosa f f, lactosa sd y lactosa DC-11 nos dan una densidad verdadera prácticamente semejante, la lactosa anhidra nos produce una densidad verdadera más elevada, significando en consecuencia que la lactosa anhidra presenta una mayor porosidad relativa a los demás tipos de lactosas; este hecho es muy significativo establecerlo, ya que puede en consecuencia tener un área superficial mayor debido a una mayor porosidad. La significancia de esto radica en que, para el caso de granulados preparados por vía húmeda, la cantidad de agua y aglutinante que es atrapada será mayor en función de las otras lactosas.

Por otro lado, es interesante establecer que las tres diferentes densidades (aparente, compactada y verdadera) tabla No 3, para las celulosas tienen un comportamiento de acuerdo a lo teóricamente esperado y que a pesar de que el elcema G 250 tiene un diámetro promedio de partícula mayor que las demás, teóricamente se esperaría un mayor flujo, este permanece prácticamente sin cambio, así mismo la densidad verdadera comparativamente es la misma permaneciendo sin cambio para las tres celulosas prácticamente.

En la figura No 13 se puede observar, cualitativamente, que aquellos polvos que presentan ángulos de reposo arriba de 45 grados son los que prácticamente no fluyen libremente a través de un orificio, la excepción es el emcompresa LP que teniendo un ángulo de reposo grande presenta un flujo satisfactorio por ser un material muy denso ( tabla No 3).

Se observa una pobre relación entre el ángulo de reposo y el flujo de los polvos a través de un orificio, esta relación ha sido observada en otros trabajos, en los que se

maneja que la mejor determinación o más atil es el flujo a través de un orificio para aquellos polvos que fluyen libremente. ( 18 ).

En la figura 11 observamos que aquellos polvos que presentan una compactación menor a 27 % se caracterizan por tener un flujo libre, sin embargo, aquellos que dan compactaciones más altas de este valor presentan un flujo bastante pobre. Generalizando, se observa que el comportamiento del flujo es inverso la comportamiento de la compactación de los polvos; esta relación se establece teóricamente (5, 9).

Se obtiene que cuando más grande es la porosidad menor será el flujo (fig. 12). Siendo que las partículas más porosas presentan una mayor irregularidad en su superficie provocando una mayor fricción interparticular ( aumento de la energía superficial) dando como resultado un flujo menos libre.

En las figuras 11, 12, 14 y 15 se observa que a medida que aumenta la porosidad y la compactación de las partículas disminuye notablemente el flujo de estas porque una porosidad grande produce áreas superficiales de contactos mayores, con esto, aumenta la fricción interparticular lo que facilita la compactación de dichas partículas.

La compactación de los polvos es mayor cuando tienen ángulos de reposo más grandes (figura 14). Debiéndose a que la interacción entre las partículas es más grande por las fuerzas existentes entre ellas (fuerzas cohesivas).

La compactación de los polvos tiene una relación proporcional a la porosidad de los polvos (fig 24).

Del efecto del tamaño de partícula sobre el flujo no se puede inferir directamente, pues el diámetro promedio no incluye la cantidad de finos que el polvo pueda tener y que invariablemente afectan el comportamiento del mismo (figuras 1-10).

Las malas propiedades de deslizamiento que presentan el avical PH 101 y PH 102 se deben a la forma filamentosa de sus



partículas y a la presencia alta de finos. Esta misma forma acicular e irregular le confiere a la celulosa microcristalina una excelente compresibilidad. (31)

El vampus fórmula uno es el excipiente que presenta el mejor comportamiento, presenta un flujo más grande y una buena compactación. El comportamiento mencionado se debe a la amplia distribución de tamaño de partícula que presenta el excipiente ( figura No 10), además la densidad aparente que muestra da un excelente comportamiento en el flujo.

La diferencia que existe entre las densidades reales de la lactosa anhidra y las otras lactosas usadas teniendo una similitud entre sus densidades aparentes trae como consecuencia una mayor compresibilidad de la primera. En los artículos 20 y 30 se mencionan diferencias en el grado de fragmentación.

En las figuras 17-26 se observan los comportamientos de las mezclas, determinados experimentalmente y calculados a partir de los datos obtenidos de cada componente; la compactación de todas las mezclas siguen un mismo comportamiento. Sin embargo, el comportamiento del flujo experimental dista mucho del comportamiento calculado debido a que en la determinación del flujo experimental tienen un papel importante otros factores (15,19).

En general se observa que las propiedades de las mezclas son intermedias a las propiedades de cada uno de los excipientes; en la figura 35, las mezclas que contienen almidón STARX 1500 al 25 % presentan una disminución del flujo y este se mantiene constante cuando la concentración de la lactosa fast flo es igual o mayor al 50 %. Con la lactosa spray dried el comportamiento es semejante, sin embargo no se observa un punto en el cual se logre mantener constante el flujo . Aumenta el flujo del polvo cuando la proporción de vampus fórmula uno es mayor (figuras 33 y 35); se presenta una interacción entre este componente con el avicel PH 101 cuando la concentración de ambos es igual al 50 % porque se da una considerable disminución del flujo. El Elicema G-250

influye negativamente sobre el flujo de vampsess fórmula uno.

La compactación y porosidad de las mezclas disminuyen conforme aumenta la proporción del excipiente que da mayor fluidez a la mezcla. El excipiente que tiene mejor fluidez presenta una menor rugosidad debido a la baja porosidad de sus partículas, existiendo de esta manera una disminución en la interacción interparticular de los polvos.(21).

La porosidad de la celulosa microcristalina es la más alta dando lugar a un aumento en el area real de contacto interparticular, elevando la probabilidad de que las fuerzas cohesivas y/o adhesivas actúen entre ellas, fuerzas de Van de Waals y los enlaces de hidrógeno principalmente (36) ( en la celulosa microcristalina se encuentran en gran proporción), por lo que su compresibilidad es la más grande. Sucede lo contrario con los excipientes que presentan porosidades más bajas como es el caso del almidón starx 1500.

Dado que los excipientes que se eligieron para conferirle una mejor compactación a la mezcla fueron el avicel PH 101, avicel PH 102 y almidón STARX 1500 se compara el comportamiento de estos de acuerdo a su compresibilidad. La diferencia de comportamientos se debe también a la deformación que tienen los microcristales cuando se les ejerce una presión: ésta deformación puede ser elástica, que desaparece cuando cesa la presión ó puede ser plástica, que permanece aún después de ejercer la presión. En este caso los excipientes mencionados presentan deformaciones plásticas a diferentes grados, se explica que el almidón starx 1500 comprime menos por tener menor fragmentación y menos enlaces de hidrógeno en su área superficial por lo que no puede comprimir a altas velocidades.(23-29)

En las figuras 27-35 se observan las siguientes relaciones:

- \* las mezclas que presentan el % de compactación más alto son aquellas que tienen una alta porosidad.

- \* las mezclas que tienen flujos mayores presentan un Angulo de reposo menor.

\* las mezclas que tienen alta porosidad tienden a los flujos más pobres.

Las relaciones no son lineales porque están afectados por otras características propias de cada uno de los excipientes de cada mezcla como son: tamaño de partícula, forma, rugosidad, densidades (aprente, compactada y verdadera).

En estos gráficos se observa que las mezclas que están compuestas por almidón starx 1500 son las que tienen porosidades más bajas, flujos más grandes y % de compactación pequeñas.

Las mezclas que contienen celulosa microcristalina (avicel PH 101 y avicel PH 102), presentan alta porosidad y disminuye conforme decrece la concentración de la misma. Estas mezclas dan una relación lineal entre la porosidad y la compactación de los polvos; en cambio, aquellas que contienen almidón starx 1500 mantienen una compactación constante porque la porosidad permanece constante y muy baja. Es por esto que el Área superficial de las partículas se ve disminuida contribuyendo con menos fuerzas superficiales que hacen a que las partículas se unan. (11)

Cuando se adiciona estearato de magnesio a las mezclas se observa una disminución en la dureza de éstas a una misma fuerza de compresión, se explica porque el estearato tiene la capacidad de formar una película sobre las partículas de los polvos, disminuyendo con esto la probabilidad de formación de los enlaces de hidrógeno, a esto se debe la antiadherencia que el lubricante le confiere a los polvos, con esto la friabilidad aumenta, pues las fuerzas con las que las partículas están unidas son mínimas.

Con el aumento de estearato de magnesio se deduce una menor fuerza de eyección porque las tabletas necesitan de una fuerza pequeña para ser eyectadas, porque las características del lubricante evitan que las tabletas se peguen a los punzones y/o la matriz.

Se observa de igual manera un ligero aumento en el

tiempo de desintegración de las tabletas, lo cual se debe a la impermeabilización que sufre la tableta con la presencia del estearato de magnesio por tener características hidrófobas, dando lugar a un mayor tiempo de entrada del agua entre las partículas compactadas para que los enlaces de hidrógeno por los que están unidas las partículas, sean interrumpidos y se desintegre la tableta.

En las tabla No 9 se puede ver que funciona mejor el flujo ( de acuerdo a la variación de peso de las tabletas ) en la mezcla XXV que el de la mezcla I, sin embargo, la fluidez de ambas mezclas caen dentro de las especificaciones de la Farmacopea Británica.

Comparando las propiedades que presentan las tabletas elaboradas por compresión directa con aquellas que fueron elaboradas por el método de granulación húmeda, se observa que por el método por compresión directa se disminuye hasta un 70 % el tiempo de desintegración de las tabletas, aún cuando las tabletas tienen una mayor dureza confiriéndole además a la tableta una menor friabilidad.

Lo anterior se debe a que en la elaboración de las tabletas por granulación húmeda se adiciona cierta cantidad de aglutinante que permita la formación de los gránulos, el aglutinante potencializa su acción cuando está en contacto con el agua pues aumenta su capacidad enlazante, lo que antagoniza la actividad del desintegrante presente en la formulación, porque las fuerzas de capilaridad entre los enlaces del agua y los granulos cubiertos por una película de aglutinante son relativamente menores a las fuerzas formadas en el proceso por compresión directa en donde no se utilizo aglutinante (34,35). Además, la velocidad de penetración del medio de disolución a las tabletas depende de la estructura de los poros de éstas; siendo que la estructura de los poros de las tabletas hechas por los métodos de granulación húmeda y compresión directa varían considerablemente (37), la diferencia en los tiempos de desintegración en cada proceso es muy significativa.

En cambio, cuando el proceso es por compresión directa, la unión de las partículas se debe a la presencia de fuerzas de Van der Waals y enlaces hidrógeno, principalmente, que se activan con la fuerza ejercida sobre el polvo; entonces, cuando el agua penetra entre las partículas rompe los enlaces de hidrógeno formados , propiciando un debilitamiento en la unión de las partículas trayendo con esto una desintegración de la tableta.

## **CONCLUSIONES.**

1. La mezcla que mejores propiedades mostró para ser utilizado como granulado universal por compresión directa es aquella que está compuesta por lactosa anhidra 70-75 % (dependiendo de la cantidad de fármaco), avicel 24.5 %, estearato de magnesio 0.25 % y aerosil 0.2 %

2. Otra mezcla que presentó buenas características para ser utilizado en procesos por compresión directa es la que está compuesta por vamppress fórmula uno 70-75 % y avicel PH 101 25%

3. La mezcla vamppress fórmula uno y avicel PH 101 no necesita de la adición de un lubricante en su formulación.

4. Todas las características como son el ángulo de reposo, densidad aparente, densidad real, densidad verdadera, y la porosidad influyen de una manera conjunta en el comportamiento del polvo.

5. La compactación de los polvos aumenta cuando la porosidad de los polvos es mayor, se presenta una relación proporcional arriba del 68 % de porosidad y valores menores a este presentan un comportamiento no lineal, así como el ángulo de reposo debido a que al aumento de las interacciones particulares existe una mayor fricción porque el área real de contacto es grande. La porosidad aumentada contribuye a que los polvos tengan una mayor energía superficial resultando de aquí un aumento en la fuerza superficial interparticular llegando a ser mayor que la fuerza de gravedad.

6. El método por compresión directa presenta mayores ventajas sobre la granulación húmeda, tanto en las propiedades físicas de las tabletas (tiempo de desintegración y friabilidad principalmente) como en cuestiones económicas, ya que reducen considerablemente el tiempo de proceso, además de presentar una ligera disminución de los costos de producción.

7. Cualquier formulación de sólidos efectuada por compresión directa deberá llevar como uno de sus componentes celulosa microcristalina por ser este el excipiente que confiere la mejor compresibilidad a los polvos.

8. Los colores laca deben ser empleados en la elaboración de tabletas por el método de compresión directa, cuando la formulación especifique una determinada coloración.



## **BIBLIOGRAFIA.**

- 1) R.W. Mendes and S.B. Roy, "Tableting Excipients : Part II", Pharm. Tech. 6. 61-66-(1978).
- 2) A.R. Gennaro, Remington - Ciencias Farmacéuticas V. II, 17a edición, Medica Panamericana, Argentina 1987, pp.21527 - 21592
- 3) A. Concheiro, J.L.Vila-Jato et D. torres, "Problematiche des excipients pour compression directe", S.T.P.Pharma. 3 (11),886-894 (1967).
- 4) H.A. Lieberman and L. Lachman, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets vol. II, Marcel Dekker Inc., USA 1981, pp 147-173.
- 5) J.M. Borrero, M.R. Jiménez Castellanos y C. Fauli, "Estudio comparativo de cinco excipientes para compresión directa: pruebas reológicas". Il Farmaco. 43 (3), 101-109 (1989).
- 6) G. M. Enezian, "La compression directe des comprimés. A L'aide de la cellulose microcristalline". Prod. Prob. Pharm. 23 (4), Avril (1968).
- 7) J.K. Bolhuis, C.F. Lerk. J.M. Moes and.C.W.A. Mulder. Comparative evaluation of excipients for direct compression III. The formulation of a low and a medium dosage range drug", Pharm. Week. Sci. Ed. 114 , 1223-1233(1979).

- 8) R.N. Chilankurti, J.B. Schartz, G.T. Rhodes. "Effect of addition of asoluble and an insoluble drug on the desintegration of tablets made of microcrystalline cellulose and Dicalcium Phosphate Dihydrate", Pharm. Acta Helv. 58 (9-18), 251-255 (1983).
- 9) R.L. Carr. "Properties of solids", Chem. Eng. 76, 7-16, 1969.
- 10) L. Lachman, H.A. Lieberman and J.L Kanig, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rth edition, Lea & Febiqer, Philadelphia 1986.
- 11) H.S. Bean, A.H. Beckett and J.E. Carless, Adevanes in Pharmaceutical Sciences vol. 2, Academic Press, London 1967.
- 12) American Pharmaceutical Association. Hand Book of Pharmaceutical excipeints", Washington 1986, USA.
- 13) J.E.F. Reynolds. Martindale The Extra Pharmacopoeia". 20th edition. The Pharmaceutical Press 1989.
- 14) M. Whitman and R.J. Yarwood, " The evaluation of six lactose-based detrials as direct compression tablet excipients". Drug. Dev. Ind. Pharm., 12(11-13), 1023-1040(1986).
- 15) A.R. Fashini and I. Kanfer, "Effect of compresibility And Powder Flow properties on weight variation", Drug. Dev. Ind. Pharm. 12(11-13), 1947-1956(1986).
- 16) G.E. Amidon and M.E. Houghton, "Powder Flow Testing in Preformulation and Formulation Development", Pharm. Mfg. 2(7), 21-31(1985).

- 17) E.N. Hiestad, "Powders Particle-Particle Interactions", J. Pharm. Sci. 55(12), 1325-1344(1966).
- 18) L.L. Augsburger and R.F. Shangraw, "Effect of Glidants in tableting", J. Pharm Sci. 55(4), 418-423(1966).
- 19) C. de Geve, P. van Aerde, R. van Severeny, "Determination of Pharmaceutical Powders using a computerized strain gauge balance", Acta Pharm. Tech. 32(2), 63-66(1986).
- 20) H.V. van Kaump, J.K. Bolhuis and C.F. Lerk, "Optimization of a formulation based on lactoses for direct compression", Acta Pharm. Tech. 34(1), 11-16 (1988).
- 21) N. Stanley-Wood and M. Johansson. "A Porosity-compaction relationship from the compaction of fine powders", Acta Pharm. Tech. 26(4), 215-219(1980).
- 23) T. Pesonen and P. Paronen, "The effect of particle and powder properties on the mechanical properties of directly compressed cellulose tablets". Drug. Dev. Ind. Pharm. 16(1), 31-54 (1990).
- 24) J.T. Cartensen. "Effect of particle shape on some bulk solids properties", Drug. Dev. Ind. Pharm. 16(1), 1-12 (1990).
- 25) T. Pesonen and P. Paronen. "Compressional Behavior of an agglomerated cellulose powder". Drug. Dev. Ind. Pharm. 16(4), 591-612(1990) 26.
- 26) E.N. Hiestad and D.P. Smith, "Mechanism of tablets formation and methods to study the compaction process", Acta Pharm. Suec. SYMPOSIUM OF TABLET TECHNOLOGY. 67-68

(1986).

- 27) C. Nyström "Factor of importance for tablet strength" Acta Pharm. Suec. SYMPOYSUM OF TABLET TECHNOLOGY. 49 (1986).
- 28) C. Fuhrer "Compaction and consolidation of pharmaceutical powders" Acta Pharm. Suec. SYMPOYSUM OF TABLET TECHNOLOGY. 67-68 (1986).
- 29) J.R. Hoblitzell and C.T. Rhodes, "Instrumental tablet press studies on the effect of some formulation and processing variables on the compaction process", Drug Dev. Ind. Pharm. 16 (3), 459-507 (1990).
- 30) H. Vromans, A.H. De Boer, G.K. Bolhuis and C.F. Lerk, "Studies on the tableting properties of lactose. Part I: The effect of initial particle size on the binding properties and dehydration characteristics of lactose". Acta Pharm. Suec. 22, 163-172 (1985).
- 31) K. Marshall and D. Sixsmith, "The flow properties of microcrystalline cellulose powders", J:Pharm. Pharmac. 28, 770-771 (1976).
- 32) S.S. Nasir , L.O. Wilken and B. Akhtar, "Application of Gluconolactone in direct tablet compression", J. Pharm. Sci. 66 (3), 370-379 (1977).
- 33) R. Huttenrauch, "Fundamentals of Pharmaceutics", Acta Pharm. Technol. 34(1), 1-10 (1988).
- 34) H. Seager, "Soft gelatin capsules: a solution to many tableting problems", Pharm. Tech. September, 84-104 (1985).

- 35) T. Baykara and F. Acaturk, "The effect of the binding agents on the friability and compressibility of granules", Drug Dev. Ind. Pharm. 15(9), 1341-1351(1989).
- 36) M. Luangtana-Anan and J.T. Fell, "Bonding mechanisms in tableting", Int. J. Pharm. 60, 197-202(1990).
- 37) K.A. Khan and C.T. Rhodes, "Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems", Pharm. Acta Helv. 47, 594-607(1990).