



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**



**"CARACTERIZACION FISICA Y MECANICA
DE LACTOSAS PARA COMPRESION DIRECTA"**

FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

ASESOR: D.A.R. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1985



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo de Tesis: Caracterización Física y Mecánica de Lactosas para Compresión Directa

que presenta el pasante: Enrique Amador González
con número de cuenta: 8408581-8 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.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 12 de Julio de 199 5

| | | |
|---------------|-----------------------------------|--|
| PRESIDENTE | M. en C. Aurelio Olalde Hernández | |
| VOCAL | D.A.R. Juan José Díaz Esquivel | |
| SECRETARIO | D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez | |
| 1er. SUPLENTE | Dra. Raquel López Arellano | |
| 2do. SUPLENTE | Q.F.B. Efrén Hernández Baltazar | |

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), por la Formación Profesional que me Brindó

Al D.A.R. Juan José Díaz Esquivel, Director de esta Tesis, por su Generosidad, Apoyo constante y su Compromiso para con los Alumnos de la Universidad.

Un Agradecimiento Especial a Raquel, Rosa María y Faustino, por su Generosa Ayuda y Estimulantes Comentarios.

Esta Tesis Debe Mucho en todo su Desarrollo a la Dedicación y Esfuerzos Competentes de:

HELM de México S.A., quien Donó los Excipientes (Pharmatose® DCL-11, Pharmatose® DCL-21, y Pharmatose® M-100) para la Realización de este Trabajo.

Laboratorio de Microscopia Electrónica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. En especial, al Dr. Eliseo Hernández Baumgarten y al Técnico Rodolfo Robles Gómez.

Q.F.B. Rosa María Cruz Hernández (Facultad de Estudios Superiores Zaragoza), y al Dr. Faustino Mijangos (Celanese Mexicana S.A.)

M. en C. Armando Cervantes Sandoval (Laboratorio de Aplicaciones Computacionales de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza).

Q.F.B. Elvia Velazco (Farmacéuticos Lakeside S.A. de C.V.)

Físico Marco Antonio Leyva (Laboratorio de Física de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán).

M. en C. Lourdes Castillo G. (Laboratorio de Espectroscopía de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza).

Sean Cuales Sean las Virtudes de este Trabajo de Tesis, se Deben en Parte a los Conocimientos y a la Amistad que han Compartido Conmigo:

**Dra. Raquel López Arellano
D.A.R. Juan José Díaz Esquivel
D.E.S.S. Rodolfo Cruz
Q.F.B. Efrén Hernández Baltazar
M. en C. Fernando Alvarez Núñez**

DEDICATORIA

A mis padres, Aurora González y Fulgencio Amador, Quienes Han Afrontado con Valor la Responsabilidad de Dar Educación a Sus Hijos, Porque lo Han Hecho con Grandes Sacrificios, pero Sobre Todo Porque lo Han Logrado con Amor.

A Catalina Camacho, Mi Abuela, Por Todo su Cariño, Apoyo y Confianza.

A Mis Hermanos, en Especial a Adriana y Arturo, Quienes Están Luchando Fuerte Por Lograr sus Ideales.

A Mi Tío Carlos, Mi Tía Martha y a Mis Primas Karina y Claudia, Porque Siempre Están Presentes en Mi Corazón.

A Lucy con Amor, Gratitud y Admiración.

INDICE GENERAL

| | |
|--|----|
| INDICE GENERAL | I |
| INDICE DE TABLAS | IV |
| INDICE DE FIGURAS | VI |
| INTRODUCCION | 1 |
| MARCO TEORICO | 4 |
| 1. Tabletas | 5 |
| 1.1. ¿Cómo se Componen las Tabletas? | 6 |
| 2. Métodos de Manufactura | 7 |
| 2.1. Propiedades de las Tabletas | 10 |
| 2.2. Operaciones Unitarias y Condiciones de Trabajo | 10 |
| 3. Granulación Húmeda | 11 |
| 3.1. Ventajas de la Granulación Húmeda | 11 |
| 3.2. Limitaciones de la Granulación Húmeda | 12 |
| 4. Excipientes | 14 |
| 4.1. Materiales de Relleno | 14 |
| 4.2. Aglutinantes | 15 |
| 4.3. Lubricantes | 16 |
| 4.4. Desintegrantes | 17 |
| 4.5. Deslizantes | 18 |
| 4.6. Aditivos de Color | 19 |
| 4.7. Sabor y Modificadores de Sabor | 19 |
| 5. Compresión Directa | 19 |
| 5.1. Ventajas de la Compresión Directa | 20 |
| 5.2. Limitaciones de la Compresión Directa | 22 |
| 5.3. Diluentes/Aglutinantes para Compresión Directa | 24 |
| 6. Compactación y Compactabilidad de Materiales Farmacéuticos | 30 |
| 6.1. Etapas en el Proceso de Compactación | 30 |
| 6.2. Caracterización del Mecanismo de Reducción de Volumen | 31 |
| 6.3. Caracterización de la Fragmentación de Partícula | 33 |
| 6.4. Descripción Física de una Tableta | 35 |
| 6.5. Factores Primarios y Secundarios para la Dureza de la Tableta | 36 |
| 6.5.1. Area Superficial de Enlace | 36 |
| 6.5.2. Mecanismo de Enlace | 37 |
| 6.6. Clasificación de los Materiales para Tableteo | 39 |
| 6.7. Ventajas de Emplear Materiales que Fragmentan | 42 |

| | |
|---|---------------|
| 7. Lactosa | 43 |
| 7.1. Propiedades Físicoquímicas y Funcionalidad | 43 |
| 7.2. Diferentes Tipos de Lactosa | 44 |
| 7.3. Estabilidad, Humedad e Higroscopicidad | 45 |
| 7.4. Propiedades de Disolución | 48 |
| 7.5. Procesos de Manufactura y propiedades de la Lactosa | 48 |
| 7.5.1. Cristalización y refinamiento de Lactosa | |
| A partir del Suero | 49 |
| 7.5.2. Manufactura de la Lactosa Spray-Dried | 53 |
| 7.5.3. Manufactura de Lactosa Anhidra por Secado con Rodillos | 54 |
| 7.5.4. Manufactura de Lactosa Anhidra por Extrusión | 54 |
| 7.6. Mecanismo de Consolidación y Compactación de Lactosa | 55 |
| 7.6.1. Lactosa Cristalina | 55 |
| 7.6.2. Características de Deformación de Monocristales de α -Lactosa Monohidratada y α -Lactosa Anhidra | 61 |
| 7.6.3. Lactosa Amorfa | 64 |
| 7.6.4. Lactosa Spray-Dried | 66 |
| 7.6.5. Consolidación y Compactación de Mezclas de Lactosa | 69 |
| 7.6.6. Efecto de la Granulación Seca sobre la Consolidación y Compactación de Lactosa | 74 |
| 7.7. El Modelo de Matriz Coherente para la Sensibilidad al Estearato de Magnesio | 78 |
| 7.8. Resumen | 80 |
| 7.9. Análisis Térmico de Lactosas | 81 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 88 |
| 1. Introducción | 89 |
| 2. Descripción del Plan Experimental | 90 |
| 3. Objetivos | 91 |
| 4. Métodos | 91 |
| 4.1. Primera Etapa | 91 |
| 4.1.1. Morfología y Textura de las Partículas | 91 |
| 4.1.2. Análisis Estructural | 91 |
| 4.1.3. Micromerítica | 92 |
| 4.1.4. Propiedades Reológicas | 93 |
| 4.2. Segunda Etapa | 94 |
| 4.2.1. Preparación de las Mezclas para Compresión | 94 |
| 4.2.2. Evaluación de las Propiedades Reológicas de las Mezclas para Compresión | 94 |
| 4.3. Tercera Etapa | 95 |
| 4.3.1. Compresión | 96 |
| 4.3.2. Variables y Matriz Experimental | 96 |
| 4.3.3. Variables de respuesta | 96 |
| 4.3.4. Método de Análisis Estadístico. | 97 |

| | |
|---|------------|
| RESULTADOS Y ANALISIS | 100 |
| 1. Datos Físicos y Tecnológicos de los Diferentes Tipos de Lactosa | 100 |
| 1.1. Morfología y Textura de las Partículas | 100 |
| 1.1.1. Microscopia Óptica | 100 |
| 1.1.2. Microscopia Electrónica | 100 |
| 1.2. Análisis Estructural | 105 |
| 1.2.1. Difracción de Rayos-X en los Polvos | 105 |
| 1.2.2. Análisis en Infrarrojo | 108 |
| 1.2.3. Análisis Térmico (DSC y TG) | 111 |
| 1.2.4. Pérdida al Secado | 115 |
| 1.3. Micromerítica | 115 |
| 1.3.1. Tamaño y Distribución de Tamaño de Partícula | 115 |
| 1.4. Características reológicas y de Densidad | 118 |
| 1.4.1. Flujo A través de un Embudo | 119 |
| 1.4.2. Angulo de Reposo Estático y Dinámico | 119 |
| 1.4.3. Cinética de Consolidación | 120 |
| 2. Propiedades Reológicas y de Densidad de las Mezclas | 123 |
| 2.1. Densidad Aparente | 123 |
| 2.2. Angulo de Reposo Estático | 123 |
| 2.3. Velocidad de Flujo Sin Vibración | 124 |
| 2.4. Velocidad de Flujo Con Vibración | 124 |
| 2.5. Índice de Hausner | 124 |
| 2.6. Diferencia $V_{10} - V_{500}$ | 124 |
| 2.7. Índice de Compresibilidad | 125 |
| 2.8. Cinética de Consolidación | 125 |
| 3. Estudio de los Compactos | 127 |
| 3.1. Dureza | 127 |
| 3.2. Friabilidad | 130 |
| 3.3. Tiempo de Desintegración | 131 |
| 3.4. Espesor | 133 |
| 4. Modelización | 135 |
| 4.1. Y1 = Dureza (resistencia a la ruptura) | 136 |
| 4.2. Y2 = Friabilidad | 137 |
| 4.3. Y3 = Tiempo de Desintegración | 138 |
| 4.4. Y4 = Espesor | 140 |
| CONCLUSIONES | 142 |
| BIBLIOGRAFIA | 146 |
| ANEXO I | 154 |

INDICE DE TABLAS

- Tabla 1: Distribución de Frecuencias de las Formas de Dosificación en el Reino Unido (1985-1986)
- Tabla 2: Componentes de una Tableta
- Tabla 3: Operaciones Unitarias Implicadas en los Métodos de Manufactura de Tabletas
- Tabla 4: Diluentes Comúnmente Usados en Formulaciones de Granulación Húmeda
- Tabla 5: Aglutinantes Usados en Granulación Húmeda
- Tabla 6: Lubrificantes de Tabletas
- Tabla 7: Desintegrantes y Cantidades Típicas Usadas
- Tabla 8: Deslizantes Usados Típicamente en Tabletas
- Tabla 9: Manipulación de Excipientes para Compresión Directa
- Tabla 10: Fechas de Introducción de Algunos Diluentes-Aglutinantes para Compresión Directa.
- Tabla 11: Excipientes para Compresión Directa
- Tabla 12: Secuencia de Mecanismos de Reducción de Volumen
- Tabla 13: Secuencia de los Mecanismos de Reducción de Volumen Dominantes Determinados para Algunos Materiales Farmacéuticos
- Tabla 14: Factores que Afectan el Área Superficial de las Partículas y el Área Superficial de Enlace en las Tabletas
- Tabla 15: Algunas Especificaciones de los Mecanismos de Enlace en Polvos Secos Compactados
- Tabla 16: Factores Primarios y Secundarios que Afectan la Dureza de los Compactos de Materiales Farmacéuticos
- Tabla 18: Propiedades de la Lactosa
- Tabla 19: Efecto de la Humedad Sobre la Dureza de Tabletas (13 mm de diámetro) Compactadas a 20 kN con Fracciones de Malla de α -Lactosa Monohidratada y β -Lactosa Secada por Rodillos, Respectivamente.
- Tabla 20: Solubilidad de Lactosa a 25°C
- Tabla 21: Composición Promedio de la Leche Entera
- Tabla 22: Composición del Suero de Caseína y del Suero de Queso
- Tabla 23: Etapas Típicas en el Proceso de Producción de lactosa
- Tabla 24: Área Superficial Específica y Dureza de Tabletas de Lactosa Amorfa
- Tabla 25: Dureza y Área Superficial Específica de Tabletas (13 mm de diámetro) de Celulosa Microcristalina y Fosfato Dicalcico Dihidratado
- Tabla 26: Grado de Fragmentación de Partícula de una Fracción Gruesa (250 - 315 μm) y una Fracción Fina (32 - 45 μm) de Cuatro Tipos Cristalinos de Lactosa y Compactación en Tabletas (13 mm) a una Fuerza de Compresión de 10 kN
- Tabla 27: Dureza y Porosidad de "Slugs" Compactados con una Fracción Gruesa (250-300 μm) y una Fracción Fina (< 63 μm), respectivamente, de α -Lactosa Monohidratada y de Tabletas Compactadas con Gránulos (212-425 μm) Preparados A Partir de los "Slugs"

- Tabla 28:** Area Superficial Específica Determinada por Permeametría, Calculada con la Densidad del Gránulo, y la Dureza de Tabletas (13 mm) Compactadas con 5 kN A Partir de Fracciones de Gránulos Preparados con "Slugs" (40 kN) de α -Lactosa Monohidratada y β -Lactosa Secada por Rodillos, Respectivamente.
- Tabla 29:** Area Superficial Específica, Grado de Fragmentación e Índice de Sensibilidad al Lubricante de Tabletas (13 mm) Compactadas a Diferentes Fuerzas con una Fracción (250 - 315 μm) de α -Lactosa Monohidratada y β -Lactosa Secada por Rodillos, Respectivamente.
- Tabla 30:** Efecto de la Lubricación con Estearato de Magnesio (0.5%) y Acido Decanoico (0.5%), Respectivamente, Sobre la Dureza de Tabletas (13 mm) Compactadas a 20 kN A partir de Una Fracción (250 - 300 μm) de Diversos Materiales
- Tabla 31:** Fórmula Base
- Tabla 32:** Niveles de las Variables de Estudio
- Tabla 33:** Matriz Experimental
- Tabla 34:** Comparación de los Datos Obtenidos por Pérdida al Secado y Análisis Termogravimétrico
- Tabla 35:** Resultados de la Determinación del Tamaño y Distribución de Tamaño de Partícula
- Tabla 36:** Características Reológicas y de Densidad de las Lactosas
- Tabla 37:** Constantes de Velocidad de Consolidación para Lactosas
- Tabla 38:** Interpretación del Índice de Carr para el Flujo
- Tabla 39:** Características Reológicas y de Densidad de las Mezclas para Compresión
- Tabla 40:** Constante de Velocidad de Consolidación de las Mezclas para Compresión
- Tabla 41:** Características Farmacotécnicas de los Comprimidos
- Tabla 42:** Resumen de los Modelos Obtenidos para las Variables de Respuesta.
- Tabla 43:** Estimación del Modelo para Dureza
- Tabla 44:** Estimación del Modelo para Friabilidad
- Tabla 45:** Estimación del Modelo para Tiempo de Desintegración
- Tabla 46:** estimación del Modelo para Espesor.

INDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Proceso de Compresión en una Tableteadora Monopunzónica
- Figura 2. Contenido de Activo en Tabletas Comerciales.
- Figura 3. Area Superficial Especifica de Tabletas de cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, sacarosa, lactosa, citrato de sodio, ácido ascórbico, paracetamol y Emcompress®, en función de la presión de compactación.
- Figura 4. Variación de la densidad en el corte transversal de un compacto
- Figura 5. Modelos para describir la estructura física de una tableta
- Figura 6. Estructura química de α -lactosa y β -lactosa
- Figura 7. Diferentes tipos de lactosa
- Figura 8. Captación de humedad por tabletas de α -lactosa monohidratada , β -lactosa secada por rodillos , y cuando se almacenaron sobre sílica gel
- Figura 9. Relación entre la absorción de humedad y el área superficial de tabletas de α -lactosa monohidratada , y β -lactosa secada por rodillos.
- Figura 10. Perfil de dureza para tabletas de α -lactosa monohidratada , y β -lactosa secada por rodillos, cuando se expusieron a humedad atmosférica.
- Figura 11. productos que se obtienen a partir de la leche entera de vaca
- Figura 12. Esquema de un proceso de tamizado
- Figura 13. Operación del secado por aspersión
- Figura 14. Operación del secado por rodillos
- Figura 15. Operación del secado por extrusión
- Figura 16. Efecto de la deshidratación térmica y química de α -lactosa monohidratada
- Figura 17. Perfil de dureza para α -lactosa monohidratada , y α -lactosa anhidra.
- Figura 18. Distribución de volumen de poro en tabletas comprimidas con fracciones de 100-125 μm de diferentes tipos de lactosa. Presión de compactación de 113 Mpa.
- Figura 19. Area superficial especifica de tabletas comprimidas con fracciones (100-125 μm) de dos diferentes tipos de lactosa cristalina, calculadas empleando porosimetría con mercurio.
- Figura 20. Relación entre el área superficial y la dureza de tabletas comprimidas con diferentes tipos de lactosa cristalina.
- Figura 21. Relación entre el área superficial y la dureza de tabletas comprimidas con diferentes tipos de lactosa cristalina y tamaño de partícula diferentes.
- Figura 22. Relación entre la dureza de tabletas comprimidas con diferentes tipos de lactosa cristalina, a varias presiones de compactación, y el área superficial de poro.
- Figura 23. Cristal de α -lactosa monohidratada mostrando los índices de Miller
- Figura 24. Contenido de humedad de lactosa spray dried , lactosa amorfa con una relación $\alpha/\beta = 70/30$, y lactosa amorfa con una relación $\alpha/\beta = 50/50$.
- Figura 25. Dureza y espesor de los compactos de lactosa amorfa obtenidos con una presión de compactación de 75 Mpa (tabletas de 13 mm de diámetro).
- Figura 26. Perfil de dureza para α -lactosa monohidratada y lactosa spray dried.
- Figura 27. Relación entre la dureza y el área superficial de tabletas comprimidas con diferentes fracciones de α -lactosa monohidratada, y para lactosa spray dried.

- Figura 28.** Efecto de la lactosa amorfa presente en una mezcla física con fosfato dicálcico dihidratado, y un producto spray dried.
- Figura 29.** Mezclas binarias de la misma fracción de tamaño de partícula de diferentes lactosas cristalinas.
- Figura 30.** Relación entre el área superficial específica y la dureza de tabletas comprimidas a partir de mezclas binarias de la misma fracción de tamaño de partícula de diferentes lactosas cristalinas
- Figura 31.** Mezclas binarias de una fracción gruesa (250-315 μm), con una fina (32-45 μm), de α -lactosa monohidratada.
- Figura 32.** Volumen específico del polvo y tabletas de α -lactosa monohidratada en función del % de fracción fina en la mezcla.
- Figura 33.** Mezclas binarias de una fracción gruesa (250-315 μm) con una cada vez mas fina [desde 200 μm hasta 32 μm], de α -lactosa monohidratada.
- Figura 34.** Relación entre el área superficial específica y la dureza de tabletas comprimidas con lactosa no-granulada, y granulada en seco.
- Figura 35.** Distribución de tamaño de poro en tabletas de igual dureza comprimidas con β -lactosa granulada en seco.
- Figura 36.** Tablet as comprimidas con α -lactosa monohidratada y β -lactosa, granuladas en seco.
- Figura 37.** Modelo de matriz coherente para el estearato de magnesio
- Figura 38.** Picos de deshidratación de α -lactosa monohidratada malla 100, compactada a diferentes presiones, registrados por DSC a una tasa de calentamiento de 10°C/min.
- Figura 39.** Picos de deshidratación para fracciones de diferente tamaño de partícula de α -lactosa monohidratada, registrados por DSC a una tasa de calentamiento de 10°C/min.
- Figura 40.** Velocidad de deshidratación de diferentes fracciones de α -lactosa monohidratada, determinadas en una termobalanza a temperaturas fijas.
- Figura 41.** Velocidad de deshidratación de diferentes fracciones de α -lactosa monohidratada a temperatura constante (113°C), en función del área superficial de las partículas de lactosa.
- Figura 42.** Perfil de DSC para la muestra de lactosa con 5.13% de humedad.
- Figura 43.** Perfil de DSC para lactosa monohidratada conteniendo 5% de humedad.
- Figura 44.** Termogramas de DSC para lactosa anhidra (a) sin tratar, y (b) almacenada por 22 días a 94% de humedad relativa. En la figura el pico de deshidratación aparece a 132°C (a) y 137°C (b), los picos de fusión para α -lactosa a 218°C y para β -lactosa a 235°C. El pico amplio al final del intervalo de temperatura investigado probablemente representa la carbonización y descomposición.
- Figura 45.** Termogramas de DSC para lactosa (a), muestra A (b), y muestra B (c).
- Figura 46.** Las tres etapas del plan experimental
- Figura 47.** Diagrama de flujo para la fabricación de comprimidos
- Figura 48.** Fotografías de microscopio óptico para M-100, DCL-11, y DCL-21.
- Figura 49.** Fotografías de microscopía electrónica de barrido para M-100.
- Figura 50.** Fotografías de microscopía electrónica de barrido para DCL-11.
- Figura 51.** Fotografías de microscopía electrónica de barrido para DCL-21.
- Figura 52.** Intensidades relativas y ángulos 2Theta para los diferentes tipos de lactosa
- Figura 53.** Perfiles de difracción de rayos-x para M-100, DCL-11, y DCL-21.

- Figura 54. Análisis de Cristalinidad para los tres tipos de lactosa.
- Figura 55. Espectros de Infrarrojo para M-100, DCL-11, y DCL-21. $4000-1000\text{ cm}^{-1}$
- Figura 56. Espectros de infrarrojo para M-100, DCL-11, y DCL-21. $2000-500\text{ cm}^{-1}$
- Figura 57. Termogramas de DSC y TG para M-100.
- Figura 58. Termogramas de DSC y TG para DCL-11.
- Figura 59. Termogramas de DSC y TG para DCL-21.
- Figura 60. Curva de distribución de frecuencia del tamaño de partícula.
- Figura 61. Curva de distribución acumulada por abajo del tamaño
- Figura 62. Curva de distribución acumulada por abajo del tamaño en la zona de "finos" (partículas $< 60\ \mu\text{m}$)
- Figura 63. Rearreglo de lactosas
- Figura 64. Cinética de consolidación para lactosas
- Figura 65. Rearreglo de las mezclas para compresión
- Figura 66. Cinética de consolidación de las mezclas para compresión.
- Figura 67. Perfil de dureza para tabletas con diferente tipo de lactosa
- Figura 68. Friabilidad en función de la fuerza de compresión y el tipo de lactosa.
- Figura 69. Tiempo de desintegración en función de la fuerza de compresión y el tipo de lactosa.
- Figura 70. Espesor de las tabletas en función de la fuerza de compresión y del tipo de lactosa
- Figura 71. Capacidad de predicción del modelo para dureza.
- Figura 72. Capacidad de predicción del modelo para Friabilidad
- Figura 73. Capacidad de predicción del modelo para tiempo de desintegración
- Figura 74. Capacidad de Predicción del modelo para espesor

"Somos una civilización científica -ha dicho Jacob Bronowski. Eso significa una civilización en la que el saber y su integridad son factores cruciales. Ciencia no es más que una palabra latina que significa Conocimiento... nuestro destino es el conocimiento".

Carl Sagan
Los Dragones del Edén

Penetrar en el corazón de las cosas -incluso en el de las más pequeñas, en el de una brizna de hierba, como dijera Walt Whitman- produce un tipo de excitación y alegría que parece muy posible que, de todos los seres que pueblan este planeta, sólo puedan experimentarla los seres humanos.

El universo pertenece a quienes, al menos en cierta medida, lo han descifrado.

Carl Sagan
El Cerebro de Broca

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Durante los pasados 100 años, los fabricantes de tabletas han desarrollado materiales y procesos para producir tabletas por compresión conteniendo cantidades precisas de fármaco, a una velocidad elevada y a un costo relativamente bajo. Esto fue hecho posible inicialmente por el uso de técnicas de granulación húmeda, donde polvos finamente divididos eran "pegados" en grandes agregados o gránulos adquiriendo las propiedades indispensables de fluidez y compresibilidad. Los materiales han sido subsecuentemente desarrollados permitiendo la formación de compactos adecuados a través de un mezclado simple y compresión directa.

El método más simple y económico para la producción de tabletas es la compresión directa. Los beneficios evidentes sobre otros métodos incluyen: bajo costo de equipamiento, menor tiempo de proceso, menos mano de obra y menor consumo de energía. La compresión directa es también un método seguro de producción con: bajo potencial de contaminación, producción libre de calor y humedad que puede contribuir a mejorar la estabilidad del fármaco, mejorar la disolución y desintegración.

La producción de formas de dosificación sólidas ha alcanzado un nivel de sofisticación por medio del cual se pueden producir tabletas a una velocidad de 10,000 cada minuto y cápsulas a una velocidad de 2,500 cada minuto. Estas velocidades de producción han sido logradas como resultado de mejoras significativas en el equipo de producción. Dicho equipo podría no ser funcional sin el desarrollo concomitante de los excipientes.

El desarrollo de excipientes para compresión directa ha proporcionado la oportunidad de conocer mejor las propiedades que hacen a los materiales compresibles y con buen flujo sin el uso de un proceso secundario como la granulación húmeda.

En compresión directa las propiedades funcionales de los excipientes son muy importantes, consecuentemente el fabricante farmacéutico es más dependiente de la consistencia de los materiales básicos para lograr calidad consistente en sus productos terminados.

Como resultado del constante incremento de la importancia de la compresión directa durante los últimos años, muchos excipientes nuevos con interesantes propiedades de tableteo están disponibles comercialmente. Con el objeto de ser adecuado para la compresión directa, un excipiente debe poseer buena capacidad de flujo (habilidad para fluir), favorables propiedades de mezclado, y una buena cohesión posterior a la compresión. Las ventajas de los materiales compresibles directamente para la manufactura de tabletas son evidentes por sí mismos.

Existen diversos estudios en la literatura reportando variaciones de componentes activos e inactivos en formulaciones dadas. La calidad del producto terminado puede verse afectada en mayor o menor grado, dependiendo de la extensión de dichas variaciones y de la proporción del material en la forma de dosificación.

Aunque la compactación de polvos ha sido objeto de trabajo de investigación por muchos años, el tema aún no está bien estudiado. Por ejemplo, frecuentemente no es claro porqué ciertos materiales equivalentes químicamente exhiben propiedades de compactación totalmente diferentes.

El propósito de este trabajo es examinar y comparar las propiedades físicas y mecánicas de diversas marcas comerciales de lactosa para compresión directa y estudiar la influencia de las propiedades de cada material sobre las de tabletas comprimidas a partir de una formulación base.

Se estudian tres tipos (grados) de lactosa (M-100, DCL-11 y DCL-21) usadas comúnmente como excipientes en compresión directa. El desarrollo experimental comienza con la caracterización de las diferentes lactosas mediante análisis micromerítico, reológico y de densidades, un estudio de la estructura y textura de las partículas por medio de Microscopía Electrónica de Barrido, difracción de Rayos-X para evaluar la cristalinidad de los materiales. Además se realiza Análisis Térmico (DSC y TG) y Análisis de(en) Infrarrojo. En la segunda etapa se lleva a cabo la preparación de las mezclas para compresión así como el análisis reológico de las mismas. En la tercera etapa se realiza la compresión y las evaluaciones farmacotécnicas a los comprimidos.

MARCO TEORICO

1. TABLETAS

Cuando vamos a la farmacia con una prescripción médica, recibimos algunos medicamentos. Los medicamentos que recibimos pueden ser cápsulas, pomadas, supositorios, o algunas veces ampollitas con solución inyectable. Todas estas diferentes formas de medicamentos son llamadas *formas farmacéuticas de dosificación*. La forma farmacéutica de dosificación más importante y la más empleada en muchas partes del mundo son las tabletas. Asuminos que aproximadamente el 60% de todas las formas farmacéuticas de dosificación son sólidas y que la mayor parte corresponde a tabletas y cápsulas, tal como se muestra en la Tabla 1 (75).

Tabla 1: Distribución de Frecuencias de las Formas de Dosificación en el Reino Unido (1985-1986) (75)

| Forma de Dosificación | Frecuencia (%) |
|-----------------------------|----------------|
| Tabletas | 45.8 |
| Cápsulas | 13.0 |
| Líquidos Orales | 16.0 |
| Inyecciones | 15.0 |
| Tópicos | 3.0 |
| Preparaciones Oftálmicas | 1.8 |
| Supositorios | 3.3 |
| Aerosoles (para inhalación) | 1.2 |
| Otros | 0.3 |

Las *tabletas o comprimidos* son formas de dosificación sólidas preparadas mediante la compresión de una formulación que contiene al principio activo y ciertos excipientes seleccionados para ayudar al proceso de compresión y mejorar las propiedades del producto. El término *tableta (comprimido)* generalmente se refiere a una tableta plana y sin recubrimiento para ingestión oral, preparada mediante compresión simple. Sin embargo, Las tabletas pueden ser fabricadas en diversas formas y tamaños, con una variedad de propiedades farmacológicas. Las tabletas son la forma farmacéutica de dosificación más empleada por varias razones, entre ellas: son fáciles de usar, y su costo de fabricación es menor respecto a otras formas de dosificación oral; además, liberan la dosis propuesta del principio activo con un alto grado de exactitud. Diversos tipos de tabletas han sido desarrollados para aplicación y/o acción especial. Las tabletas bucales están diseñadas para disolverse lentamente en la cavidad bucal, las tabletas sublinguales están diseñadas para disolverse rápidamente bajo la lengua, las tabletas masticables han sido diseñadas para ser masticadas más que para tragarse; las tabletas antiácidas ampliamente usadas y algunas tabletas vitamínicas son de este tipo. Las tabletas efervescentes están formuladas para disolverse con efervescencia debido a la reacción del ácido cítrico con bicarbonato de sodio, o alguna otra combinación efervescente en la formulación, cuando la tableta es colocada en agua.

Ciertas tabletas son hechas por compresión múltiple, incluyendo las tabletas en capas, generalmente con dos, pero algunas veces con tres capas, estas tabletas están diseñadas para permitir la separación de ingredientes incompatibles, para hacer productos de liberación sostenida, o meramente por apariencia. Las tabletas recubiertas con azúcar son comprimidos a los que se les ha aplicado varios recubrimientos con azúcar. El color y espesor de la cubierta pueden variar. Las tabletas con recubrimiento de pelicular ("film") son comprimidos a los que se les ha aplicado un film, el recubrimiento pelicular es el más deseable para la preparación de tabletas recubiertas ya que es el más económico e involucra una mínima exposición de la tableta al calor y al solvente. Cuando se desea prevenir que la tableta se desintegre en el estómago, se prepara una tableta con cubierta entérica, el material de la cubierta es en este caso insoluble en el medio ácido del estómago, pero se disuelve fácilmente en el intestino. Las tabletas de liberación sostenida son comprimidos hechos de una formulación especial diseñada para liberar el activo durante un periodo de tiempo mayor. Como vemos, la tecnología para fabricar tabletas con propósitos especiales es una extensión de la tecnología básica de manufactura de tabletas por compresión (60).

1.1. ¿COMO SE COMPONEN LAS TABLETAS?

Aunque los *fármacos* (activos) son los responsables de la acción terapéutica, sin embargo es un medicamento y no un fármaco lo que recibe el paciente en el tratamiento de una enfermedad. La diferencia que separa a un medicamento de un activo es la presencia en los medicamentos de ingredientes inertes o "excipientes", los cuales modifican una amplia variedad de propiedades físicas, fisicoquímicas y fisicomecánicas del activo que pueden llevar a cambios en el funcionamiento biofarmacéutico del sistema (62).

Podríamos definir entonces a un *excipiente* como aquella sustancia que se mezcla con un activo para darle consistencia y obtener una forma farmacéutica de dosificación o que se emplea como un vehículo para su administración (62). En este contexto podemos decir que las tabletas están compuestas de un ingrediente activo y un cierto número de excipientes, ver Tabla 2.

Tabla 2: Componentes de una Tableta

| |
|------------------------------------|
| A. Ingrediente(s) Activo(s) |
| B. Excipientes |
| - Diluyente (material de relleno) |
| - Aglutinante |
| - Agente Desintegrante |
| - Deslizante |
| - Lubricante |
| - Colorantes o Lacas |
| - Sabores |
| - Agentes Edulcorantes |

Los excipientes más importantes son: el diluyente o material de relleno, el aglutinante y el agente desintegrante. Para el proceso de producción necesitamos adicionalmente de un deslizante y un lubricante. Además es posible, pero no siempre deseable, agregar colorantes o lacas, sabores y agentes edulcorantes.

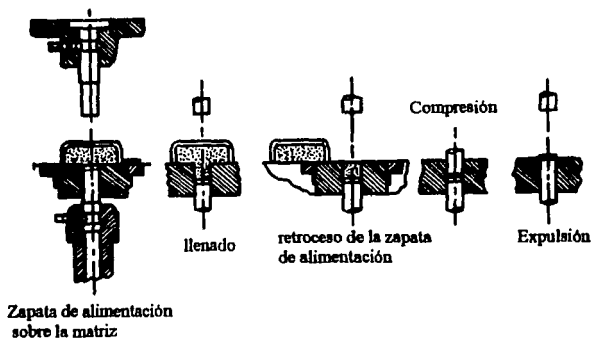
Los *materiales de relleno* o *diluyentes* son usados para incrementar el volumen de las tabletas hasta hacer una formulación adecuada para compresión. Generalmente, no es posible hacer tabletas con una masa de 70-100 mg o menos. Además de aumentar el volumen de la formulación, los diluyentes son adicionados para mejorar las propiedades de cohesión y flujo de la formulación. Es esencial que los diluyentes sean inertes y estables. Ejemplo: lactosa, sucrosa, manitol, fosfato de calcio. Los *aglutinantes* dan adhesividad a las tabletas comprimidas. Principalmente hay dos caminos diferentes para adicionar los aglutinantes: a) En solución, por ejemplo, 5% de gelatina en agua; b) En seco, por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa spray-dried. Los aglutinantes en solución son empleados cuando se prepara un granulado antes de comprimir. Los aglutinantes secos son usados en compresión directa (60).

Los *lubricantes* son empleados en las formulaciones para tabletas con el objeto de facilitar la eyección (expulsión) de las tabletas de la matriz, para prevenir el pegado de las tabletas a los punzones, y para prevenir el desgaste excesivo de matrices y punzones. Ejemplos de lubricantes ampliamente usados son el estearato de magnesio y el talco. *Desintegrante* es un término aplicado a la sustancia que se adiciona a la granulación con el propósito de provocar que la tableta se rompa en partes cuando se coloque en un medio acuoso. Así, los agentes desintegrantes ayudan a la fragmentación de la tableta después de su administración. Ejemplo: almidones, almidones modificados, celulosas microcristalinas. Los *deslizantes* son sustancias adicionadas a polvos cohesivos y granulaciones con el objeto de mejorar sus propiedades de flujo reduciendo la fricción interparticular. Cuando son aplicados específicamente a la operación de tableteado, los deslizantes se adicionan a granulaciones o mezclas de polvos para mejorar el flujo en la tolva y al interior de las matrices en la tableteadora. Los más usados incluyen: almidón, talco, dióxido de silice coloidal y varios silicatos.

2. METODOS DE MANUFACTURA

Las tabletas son producidas principalmente en gran escala por compresión, usando una maquina *tableteadora*. La unidad funcional básica de una tableteadora es un conjunto de elementos consistente en: una matriz, un punzón superior y un punzón inferior. La tableteadora está diseñada con una tolva para contener y alimentar el granulado, un mecanismo para distribuir el granulado a la cavidad de la matriz, corona porta-punzones, el plato porta-matrices y levas para guiar el movimiento de los punzones. Las tableteadoras son de dos tipos básicos, de una estación (alternativa) o prensa de un punzón (monopunzónica) y la rotatoria o multiestación (60).

El proceso de compresión de una tableta en una tableteadora monopunzónica se muestra en la Figura 1.



En el caso de una tableteadora monopunzónica la primera etapa en el ciclo de compresión es el llenado de la matriz con los sólidos a comprimir, durante la cual el punzón inferior desciende hasta un punto predeterminado para formar una cavidad en la matriz y proporcionar un volumen correspondiente a la masa de la tableta. En seguida la zapata de alimentación es retirada y el punzón superior desciende al interior de la matriz para comprimir los sólidos y formas así la tableta. Enseguida, el punzón inferior asciende y se nivela con la superficie de la matriz a fin de que la zapata de alimentación pueda expulsar la tableta mientras llena la matriz para otro ciclo de compresión (60).

La Tabla 3 muestra las operaciones unitarias implicadas en la manufactura de tabletas mediante granulación húmeda, granulación seca y compresión directa, respectivamente. Los procesos de granulación húmeda y granulación seca están diseñados para mejorar el flujo y la compresibilidad de polvos que de otra manera serían inadecuados para la fabricación de tabletas. En el proceso por compresión directa, los materiales utilizados deben poseer buenas características de flujo y compresibilidad. Cada método tiene sus ventajas y desventajas, aplicaciones específicas, y también restricciones. La elección del método depende de un cierto número de factores entre los cuales, son importantes las propiedades y la dosis del activo. Otros factores incluyen la elección de equipo, instalaciones y las prácticas adecuadas de manufactura y los aspectos regulatorios de cada país (60).

La compresión directa es el método más simple y actualmente puede ser tomado para evaluar nuevos materiales donde su uso puede ser factible. La granulación húmeda es el método más ampliamente usado sin embargo, es el que implica más operaciones unitarias. La aplicación de el método de granulación seca está limitado a situaciones donde ni la granulación húmeda ni la compresión directa pueden usarse.

Tabla 3: Operaciones Unitarias Implicadas en los Métodos de Manufactura de Tabletas

| Granulación Húmeda | Granulación Seca | Compresión Directa |
|---|--|---------------------------------------|
| 1. Tamizado de activos y excipientes. | 1. Tamizado de activos y excipientes. | 1. Tamizado de activos y excipientes. |
| 2. Mezclado de los sólidos molidos. | 2. Mezclado de los sólidos molidos. | 2. Mezclado de los sólidos molidos. |
| 3. Preparación de la solución aglutinante. | 3. Compresión de la mezcla en tabletas grandes y duras, para formar "slugs". | 3. Compresión |
| 4. Mezclado de la solución aglutinante con la mezcla de polvos para formar la masa húmeda ("amasado") | 4. Molido de "slugs". | |
| 5. Tamizado "grueso" de la masa húmeda usando generalmente malla 6-12. | 5. Tamizado (calibración) de los sólidos obtenidos en la molienda. | |
| 6. Secado de los gránulos húmedos. | 6. Mezclado de los gránulos con el lubricante y agente desintegrante. | |
| 7. Tamizado (calibración) de los gránulos secos usando generalmente malla 14-20. | 7. Compresión | |
| 8. Mezclado de los gránulos Calibrados con el lubricante y desintegrante. | | |
| 9. Compresión | | |

2.1. Propiedades de las Tabletas

Con cualquier método de manufactura, las tabletas deben tener propiedades satisfactorias. Los atributos de una buena tableta son los siguientes: 1) La tableta debe ser lo suficientemente consistente y resistente a la abrasión para tolerar la manipulación durante la manufactura, empaque, embarque y uso. Esta propiedad es medida mediante dos pruebas. La prueba de dureza (resistencia a la ruptura) y la prueba de friabilidad" o abrasividad; 2) El Activo en la tableta debe ser biodisponible. Esta propiedad es monitoreada mediante dos pruebas, la prueba de desintegración de la tableta y la prueba de disolución del Activo. Sin embargo, la biodisponibilidad de un Activo (Fármaco) a partir de una tableta u otra forma de dosificación es un problema muy complejo, y los resultados de estas dos pruebas no proporcionan por sí mismos un índice de biodisponibilidad; 3) Las tabletas individualmente deben ser uniformes en su masa y en el contenido de Activo. Esto es determinado mediante pruebas de variación de masa y pruebas de uniformidad de contenido; 4) Las tabletas deben ser elegantes en su apariencia y deben poseer características adecuadas de calidad referentes al color, forma y ciertas inscripciones (logotipo y/o leyenda) que identifican al producto. El logotipo es usualmente el monograma del fabricante. Otra inscripción que puede aparecer en algunas tabletas es una línea, esto es con el propósito de permitir el rompimiento de la tableta en dos partes iguales para la administración de una mitad; sin embargo, se ha demostrado que variación sustancial de la dosis del fármaco puede ocurrir en la administración de tabletas partidas manualmente; 5) Las tabletas deben mantener todos sus atributos funcionales, los cuales incluyen la estabilidad y eficacia terapéutica del Activo (60).

2.2. Operaciones Unitarias y Condiciones de Trabajo

Las principales operaciones unitarias involucradas en la manufactura de tabletas son: el mezclado sólido-sólido, mezclado sólido-líquido, molido o reducción de tamaño, secado, y compresión. La selección de los componentes de la formulación y del equipo se hace para optimizar la eficiencia de la operación unitaria involucrada. Considerando que la manufactura de tabletas involucra el procesamiento de polvos, se hace necesario un control de la temperatura y humedad del área de trabajo. El aire acondicionado normal con presión negativa puede proporcionar el ambiente necesario en la mayoría de los casos. Sin embargo, con algunos fármacos la humedad debe mantenerse controlada a niveles bajos. Existe también un elevado 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 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 de vapores de solvente que se utilicen eventualmente. Los polvos que sean extraídos a través de los ductos correspondientes, deberán ser colectados para su posterior confinamiento o incineración (60).

3. - GRANULACION HUMEDA

La preparación de granulaciones para su posterior compresión mediante una granulación húmeda es el método más antiguo y aún el más ampliamente usado. 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, involucra manipulación considerable del material así como diversas operaciones unitarias, y por lo tanto es un proceso costoso. No obstante, el método se continúa aplicando extensivamente por diversas razones, entre las cuales una es que, debido a su uso universal en el pasado, el método persiste con productos establecidos y con nuevos productos donde -por una u otra razón- no puede ser reemplazado por métodos de compresión directa. Aunque un número grande de los productos hechos a través de una granulación húmeda pueden ahora ser fabricados por compresión directa, para lo cual se requiere un cambio en ingredientes o, como mínimo un cambio a nuevas formas de excipientes previamente usados. Un cambio de esta naturaleza debe ser considerado como una modificación mayor requiriendo una cuidadosa revisión para evaluar la necesidad de estudios adicionales de la estabilidad, seguridad y eficacia del producto, así como del impacto de Prácticas Adecuadas de Manufactura y consideraciones regulatorias. Una segunda razón para el uso del método es que algunos formuladores prefieren usar la granulación húmeda para asegurar la uniformidad de contenido en las tabletas resultantes. Una tercera razón es que la granulación húmeda es el proceso de elección a emplear en formulaciones de tabletas con diversos activos de dosis alta donde la compresión directa -debido a la necesidad de adicionar una considerable cantidad de material de relleno para facilitar la compactación- se vuelve impracticable debido al incremento resultante en el tamaño de la tableta. Otra ventaja de la granulación húmeda es que el ciclo de secado del proceso puede ser manipulado para producir un granulado seco con bajo contenido de humedad. Mientras que dicho contenido bajo de humedad no se obtiene con algunas formulaciones de compresión directa debido al excesivo contenido de humedad de los componentes, la formulación podría llevarse a un ciclo de secado perdiendo por lo tanto mucho del beneficio económico del proceso (62).

3.1. Ventajas de la Granulación Húmeda

Una comparación de las etapas secuenciales en la manufactura de tabletas por diferentes métodos se muestra en la Tabla 3. Es evidente que la compresión directa sería un proceso más simple y menos costoso. Sin embargo, es importante comprender las ventajas de la granulación húmeda con el objeto de apreciar su utilidad. El propósito de la granulación es aumentar el tamaño de partícula de un polvo y obtener partículas que sean lo más uniformes para que fluyan adecuadamente a través de la tolva de la tableteadora y las líneas de alimentación al interior de las matrices.

1) La cohesividad y compresibilidad de los polvos es mejorada debido al aglutinante adicionado el cual cubre las partículas individuales de polvo, causando entonces que se adhieran unas con otras tanto que pueden formar los aglomerados, a los que llamamos gránulos. Así, mediante este método, las propiedades de los componentes de la formulación son modificadas para superar sus deficiencias de compresión; ya que durante el proceso de compactación los gránulos son fracturados, creandose superficies nuevas lo que mejora la compresibilidad, por lo tanto, el uso de presiones más bajas es entonces suficiente para comprimir las tabletas, dando como resultado un aumento en la vida de los instrumentos y menor desgaste de la máquina tableteadora; 2) Fármacos (activos) de dosis alta que poseen pobres propiedades de flujo o compresibilidad deben ser preparados por granulación húmeda para obtener el flujo y la cohesión adecuados para la compresión. En este caso, la proporción de aglutinante requerido para impartir el flujo y la compresibilidad adecuados 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 baja y aditivos de color se obtienen si estos se encuentran en la solución aglutinante de una granulación húmeda. Esto representa una ventaja clara 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 mejorada mediante granulación húmeda con la conveniente elección del solvente y aglutinante (60).

3.2. Limitaciones de la Granulación Húmeda

La gran desventaja de la granulación húmeda es su costo. Es un proceso costoso debido a los requerimientos de mano de obra, tiempo, equipo, energía y espacio. Sin embargo, un número de mejoras a nivel de equipo y/o proceso se han realizado en años recientes para mejorar el método de granulación húmeda y reducir su costo. Estas incluyen: un mezclador sólido-líquido del tipo corazas gemelas con barra de dispersión para adicionar la solución aglutinante y reducir los aglomerados, una chaqueta de calentamiento y vacío para facilitar y acelerar el secado. Esta unidad operada adecuadamente puede producir una granulación completa. Un secador de lecho fluido equipado con atomizador para adicionar el aglutinante y otros componentes, puede mezclar, granular y secar simultáneamente. Mezcladores como el "Lodige" y el "Diosna", los cuales proporcionan mezclado solido-solido y sólido-líquido rápido y eficiente, reduciendo el tiempo y la manipulación del material involucrado (60). La granulación húmeda de fármacos sensibles a la humedad puede hacerse usualmente mediante el uso de solventes anhidros con aglutinantes solubles en el solvente seleccionado para formar la masa húmeda y producir la granulación.

Si el solvente presenta peligro para la salud y/o de 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 empleado para remover los vapores del solvente. El uso de "tintes" solubles en granulaciones húmedas a menudo causa la migración del tinte durante el ciclo de secado. Conforme el solvente se evapora, los materiales solubles en él, incluyendo tintes, tienden a migrar a la superficie de los gránulos, causando así desigual distribución de color. Aunque alguna redistribución ocurre durante el mezclado y molido subsecuentes, puede dar como resultado un moteado en las tabletas. Esto puede superarse a través del uso de tintes insolubles los cuales no migrarán en las granulaciones (60).

3.3. Parámetros de Proceso en la Granulación Húmeda

Las diversas etapas involucradas en la granulación húmeda tienen un efecto significativo sobre las características del granulado resultante y a su vez, éstas características van a influir durante la compresión sobre la calidad de las tabletas. Es importante por tanto, entender los parámetros de proceso en términos de su impacto sobre el diseño de proceso y la selección de los 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) Adición de la solución aglutinante y mezclado con el polvo hasta humectar convenientemente; c) Tamizar la mezcla húmeda; d) Secado de la mezcla solido-líquido (granulado húmedo); e) Molido del granulado seco para calibrar el tamaño del gránulo; f) Adición previa a la compresión de lubricante, deslizante, y/u otros excipientes.

La granulación húmeda consiste en la humectación de una mezcla del ingrediente activo, desintegrante (si se adiciona de forma interna), y diluyente con el líquido aglutinante comprendiendo el 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 unas a otras. La masa húmeda producida mediante el mezclado del solido con el líquido debe poseer una consistencia pastosa al grado que un "puñado" puede adquirir la forma de la mano sin desmoronarse. Cuando se presiona con las manos para formar una "bola" y se rompe por la mitad, debe dar una fractura limpia sin "pegado" a la mano y sin desmoronarse. Si la masa tiene la tendencia a pegarse o no romperse, la mezcla usualmente está muy húmeda. Si por el contrario, la masa se desmorona o se rompe en fragmentos, la mezcla está muy seca. La masa humectada convenientemente es entonces pasada 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. 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 (62).

4. EXCIPIENTES

Una formulación para tabletas contiene un cierto número de excipientes en adición a los ingredientes activos. Cada excipiente es seleccionado para cumplir las necesidades de proceso y uso del producto. Los principales tipos de excipientes usados son materiales de relleno o diluentes, aglutinantes, desintegrantes, y lubricantes, los cuales están presentes en casi todas las formulaciones para tabletas. Otros excipientes pueden adicionarse para propósitos específicos; los colores son adicionados a una gran proporción de tabletas para proporcionar una apariencia característica y también para mejorar el aseguramiento de calidad minimizando la probabilidad de mezclado de productos durante las etapas en proceso de manufactura. Los deslizantes y los antiadherentes son necesarios en algunas formulaciones, los edulcorantes y los saborizantes son necesarios en tabletas masticables (60).

4.1. Materiales de Relleno

La mayor actividad de un diluyente, es su capacidad para diluir la cantidad de activo, y para que la tableta producida sea de un tamaño adecuado para ser manipulado. También se espera de dichos excipientes que sean capaces de "englobar" el activo en tabletas lo suficientemente fuertes para resistir procesos y manipulación adicionales y sin embargo, normalmente se deben desintegrar lo suficientemente rápido en contacto con el fluido gastrointestinal para posteriormente poner el activo en solución. Otros requerimientos de la tableta terminada, medidos a través del desempeño o funcionalidad del excipiente son que debe poseer una masa y uniformidad de contenido del activo adecuados farmacopéicamente para así asegurar la consistente dosificación del activo de acuerdo a estándares internacionales. Los diluyentes deben ser capaces de cumplir estos objetivos, independientemente de que el proceso sea de compresión directa o granulación húmeda (62).

Una lista de los diluyentes usados más comúnmente en granulación húmeda se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Diluyentes Comúnmente Usados en Formulaciones de Granulación Húmeda (60).

| Diluyentes Insolubles | Diluyentes Solubles |
|--------------------------------|---------------------|
| Sulfato de Calcio NF | Lactosa |
| Fosfato Dibásico de Calcio NF | Sucrosa |
| Sulfato Tribásico de Calcio NF | Manitol |
| Almidón | Sorbitol |
| Carbonato de Calcio | |
| Celulosa Microcristalina | |
| Almidones Modificados | |

4.2. Aglutinantes

La apariencia, elegancia y obtención de una tableta está relacionada directamente con la granulación. La calidad de la granulación es dependiente de los materiales usados, técnicas de procesamiento y equipo. De estas variables, ninguna es más crítica que el aglutinante usado para formar la granulación. El aglutinante es fundamental para la uniformidad de tamaño de partícula del gránulo, y la adecuada dureza de éste, facilidad de compresión y calidad general de la tableta. La compresión directa, facilitada por técnicas tales como el llenado forzado en la matriz y por la disponibilidad de los materiales compresibles para mezclarse directamente con los fármacos, es un método más rápido y económico que la granulación húmeda. Sin embargo, la compresión directa no puede reemplazarse por completo a la granulación húmeda en el futuro inmediato. La granulación húmeda es necesaria para producir tabletas uniformemente coloreadas, tabletas conteniendo fármacos potentes de bajo nivel de dosificación con mínima variación intertableta, tabletas masticables donde la "percepción" o "sentido" en la boca se incrementa mediante la granulación húmeda, y granulaciones especiales para liberación sostenida (60).

Los aglutinantes generalmente son azúcares o materiales poliméricos. Los últimos caen en dos clases: (1) Polímeros naturales como almidones y gomas, incluyendo acacia y tragacanto, y (2) Polímeros sintéticos como la polivinilpirrolidona y la metilcelulosa. Los aglutinantes de los dos tipos pueden ser adicionados secos a la mezcla de polvos, y la mezcla humectada con agua, alcohol y mezclas de alcohol-agua o el aglutinante puede ser adicionado en forma de pasta o en solución en el solvente adecuado. Este último método, usando la solución del aglutinante, requiere menos cantidad del aglutinante para producir la misma dureza en comparación que si se adiciona en seco. En algunos casos, no es posible obtener gránulos de suficiente dureza usando el método seco (60). Una lista de los aglutinantes empleados en granulación húmeda se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Aglutinantes Usados en Granulación Húmeda (60)

| | |
|--|--|
| Almidón | 5-10% w/v Pasta acuosa |
| Almidón Pregelatinizado | 5-10% Adicionar seco al polvo |
| Gelatina | 2-10% Solución acuosa o 2% en Pasta de almidón |
| Polivinilpirrolidona | 5-20% Solución acuosa o alcohólica |
| Metilcelulosa (varios grados de viscosidad) | 2-10% Solución acuosa |
| Carboximetilcelulosa sódica (baja viscosidad) | 2-10% Solución acuosa |
| Etilcelulosa (varios grados de viscosidad) | 5-10% Solución alcohólica o hidroalcohólica |
| Poliacrilamidas (Polymer JR) | 2-8% Solución acuosa |
| Alcoholes polivinílicos | 5-20% Solución acuosa |

4.3. Lubricantes

Uno de los componentes más importantes de las tabletas es el material empleado para lubricar el sistema con el objeto de disminuir las fuerzas friccionales que operan durante la formación de la tableta y durante la eyección de la misma. Muchos estudios han demostrado que no existe un lubricante universal. Dos de los factores que son críticos para el uso del lubricante son el tamaño de partícula del lubricante y el tipo y grado de mezclado. Los lubricantes son usados para cubrir los gránulos, y por ello deben adicionarse a la granulación en el mezclado final. Variación en el tamaño de partícula entre diferentes lotes del mismo lubricante pueden afectar también las propiedades de la formulación (15).

La adición de lubricante a las granulaciones puede llevarse a cabo de varias formas. El lubricante puede ser adicionado directamente a la granulación en un mezclador y luego mezclar. Este no es un método eficiente debido a que la dispersión del lubricante no siempre se completa, o puede ocurrir estratificación o demezclado. Otra propuesta es remover algunos finos mediante tamizado de la granulación a través de malla 60, mezclar el lubricante con los finos, y entonces adicionar la mezcla de finos y lubricante de nuevo a la granulación con mezclado adecuado. Este es un método eficiente de incorporación de lubricante a una granulación. La granulación húmeda ofrece la posibilidad de adicionar el lubricante que no es posible con la compresión directa o la granulación seca. En la granulación húmeda de materiales abrasivos y materiales que son difíciles de lubricar, es posible adicionar ciertos lubricantes disueltos en la solución granulante. Aunque esta no es una práctica común, es una posibilidad que puede ser útil para que el formulador la considere (62).

Los lubricantes pueden ser divididos ampliamente en dos categorías: a) Lubricantes hidrofóbicos como grasas y aceites los cuales son los más ampliamente usados, y b) Lubricantes solubles, los cuales son usados ampliamente para tabletas destinadas a disolverse por efervescencia. Los lubricantes hidrofóbicos grasos son los más efectivos, pero el uso excesivo de este tipo de lubricante puede resultar en tabletas hidrofóbicas y retardar la desintegración de la tableta y la disolución del activo. Usados en cantidades apropiadas, y con la posibilidad de la adición de un surfactante en la formulación, los lubricantes hidrofóbicos generalmente no plantean problemas con su uso. Una lista de los lubricantes de tabletas comúnmente usados se muestra en la tabla 6.

Tabla 6: Lubricantes de Tabletado (60)

| | |
|--------------------------------|----------------------------|
| Estearato de Magnesio | Talco |
| Estearato de Calcio | Polietilén-glicol 4000 |
| Estearato de Zinc | Polietilén-glicol 6000 |
| Aceites Vegetales Hidrogenados | Benzoato de Sodio |
| Sterotex | Lauril Sulfato de Sodio |
| Polioxietilén monoestearato | Lauril Sulfato de Magnesio |

4.4. Desintegrantes

El desintegrante en una formulación para tabletas debe ser considerado como un agente dispersante del compacto en el medio gástrico. Idealmente debe causar que la tableta se destruya no sólo 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. Mientras más fuerte sea el efecto del aglutinante, más eficiente debe ser el efecto destructor del desintegrante con el objeto de liberar el ingrediente activo en el tracto gastrointestinal. Hay dos métodos empleados para incorporar los agentes desintegrantes a las tabletas. Estos son llamados adición externa y adición interna, el método más común es la *Adición externa* en la cual el desintegrante es adicionado a la granulación ya estandarizada en su tamaño y con mezclado, justo antes de la compresión. En el método de *Adición interna*, el desintegrante es mezclado con los otros polvos antes de humectar con la solución granulante. Así, el desintegrante es incorporado dentro del gránulo. Cuando este método es usado, parte del desintegrante es adicionado internamente y parte mediante adición externa. Esto proporciona destrucción inmediata de la tableta en los gránulos que fueron comprimidos previamente mientras que el agente desintegrante dentro del gránulo produce una erosión adicional de los gránulos hacia las partículas de polvo originales. Aunque este método es atractivo en teoría, es sólo parcialmente efectivo en la práctica, debido a que cualquier agente desintegrante incorporado dentro de los gránulos pierde algo de su fuerza destructiva debido a su "encubrimiento" por el aglutinante. Sin embargo, donde es posible, el uso del método de dos etapas usualmente produce una desintegración mejor y más completa que el método usual de adición del desintegrante a la superficie del gránulo únicamente (60). Una lista de los desintegrantes de tabletas usados comúnmente se da en la tabla 7.

Tabla 7: Desintegrantes y Cantidades Típicas Usadas (60)

| Desintegrante | Concentración en la Granulación (% w/w) |
|-------------------|---|
| Almidón USP | 5-20 |
| Sta-Rx® | 5-15 |
| Avicel® | 5-20 |
| Solka-Floc BW 40® | 5-15 |
| Acido Alginico | 5-10 |
| Explotab® | 5-15 |
| Goma Guar | 5-10 |
| Kaolin | 5-15 |
| Veegum | 5-15 |
| Bentonita | 5-15 |

Los desintegrantes comprenden un grupo de materiales que, en contacto con agua: se hinchan, hidratan, cambian de volumen o posición, o reaccionan químicamente para producir cambios destructivos dentro de la tableta. Este grupo de materiales incluye varias formas de almidones, celulosas, ciertos alginatos, gomas vegetales, resinas de intercambio iónico y combinaciones ácido-base (60).

4.5. Deslizantes

Los deslizantes más usados incluyen: almidón, talco, dióxido de sílica coloidal, varios silicatos, estearatos metálicos y fosfato de calcio (60).

Los efectos producidos por los diferentes deslizantes depende de: (a) Su naturaleza química en relación a la del polvo o gránulo (por ejemplo, en presencia de valencias insaturadas, enlaces iónicos o de hidrógeno en sus respectivas superficies pueden actuar químicamente) y (b) Factores Físicos incluyendo la distribución de tamaño y forma de las partículas del deslizante y de los otros componentes de la formulación, el contenido de humedad y la temperatura. En general, los deslizantes hidrofílicos tienden a ser más efectivos sobre polvos hidrofílicos que sobre polvos hidrófobos, y lo contrario ocurre con deslizantes hidrófobos. Para cualquier sistema particular existe usualmente una concentración óptima arriba de la cual el deslizante puede comenzar a actuar como un anti-deslizante. Este óptimo depende, entre otras cosas, del nivel de humedad en la muestra, y puede estar relacionado a la tendencia del deslizante para actuar como un agente "anticaking" (60).

Algunos de los materiales deslizantes usados y las concentraciones requeridas para un efecto óptimo del deslizante se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: Deslizantes Usados Típicamente en Tabletas (60)

| Deslizante | Concentración para Flujo Óptimo (% w/w) |
|----------------------------|---|
| Almidón | 2-5 |
| Talco | 0.3-10 |
| Estearato de Magnesio | 0.2-2 |
| Estearato de Calcio | 0.25-3 |
| Estearato de Zinc | 0.2-2 |
| Fosfato Dibásico de Calcio | 1-3 |
| Carbonato de Magnesio | 0.5-2 |
| Oxido de Magnesio | 0.5-2.5 |
| Silicato de Calcio | 0.5-1 |
| Sílica coloidal | 0.1-0.5 |

4.6. Aditivos de Color

El color de las tabletas, en adición a su valor estético, sirve para distinguir un producto de otro durante la etapa de manufactura como un atributo de control. También sirve para identificar la medicación particular para el paciente. Generalmente son usados tonos pastel ya que es menos probable que muestren (presenten) moteado que los colores oscuros. Los colores usados en productos medicinales están limitados a aquellos certificados por la FDA (60).

4.7. Sabor y Modificadores de Sabor

El sabor influencia la aceptabilidad de cualquier cosa que se prueba, sea comida, bebida o un medicamento. El formulador farmacéutico al poner sabor a un nuevo producto, debe tener algunos conocimientos básicos de sabores para enmascarar sabores amargos, ácidos, salados y otros sabores inconvenientes de los fármacos, en líquidos o en formas de dosificación sólidas como las tabletas masticables (60).

5. COMPRESION DIRECTA

Hasta finales de los 50's la gran mayoría de las tabletas producidas en el mundo eran fabricadas mediante 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 de nuevas formas de excipientes "antiguos", particularmente de los diluentes (materiales de relleno) y aglutinantes, y la invención de nuevas (o la modificación de antiguas) tableteadoras ha permitido la compresión de tabletas mediante el procedimiento mucho más simple de la compresión directa. Sin embargo, y apesar de las obvias ventajas de tabletear por compresión directa, no ha sido universalmente adoptada aún en aquellos casos donde parece ser factible y ventajosa. El término *Compresión Directa* fue usado ampliamente para identificar la compresión de un solo compuesto cristalino (usualmente una sal inorgánica como el cloruro de sodio, bromuro de sodio, o el bromuro de potasio) en un compacto sin la adición de ninguna otra sustancia. Pocas sustancias químicas poseen las propiedades de flujo, lubricación y cohesión bajo presión para hacer posibles dichos compactos. Además, la dosis efectiva de la mayoría de activos es tan pequeña que este tipo de compresión directa no es práctica. El término *Compresión Directa* es ahora usado para definir el proceso mediante el cual las tabletas son comprimidas directamente a partir de mezclas del ingrediente activo y excipientes adecuados (incluyendo diluentes, desintegrantes y lubricantes) los cuales deben fluir uniformemente hacia la cavidad de la matriz y convertirse en un compacto firme y estable. Ningún pretratamiento de las mezclas de polvo mediante procedimientos de granulación húmeda o seca es necesario (60).

El advenimiento de la compresión directa fue hecho posible por la disponibilidad comercial de vehículos para tabletas compresibles directamente, los cuales poseen una buena fluidez y una buena compresibilidad. El primero de dichos vehículos fue la lactosa "spray-dried" la cual, no obstante, mostró tener defectos en términos de compresibilidad y estabilidad de color, iniciando la "revolución de la compresión directa". Otros materiales de relleno (diluentes) fueron introducidos comercialmente en los 60's incluyendo la celulosa microcristalina, el primer diluyente y aglutinante seco efectivo; Almidón Sta-Rx 1500®, un almidón comprimible el cual mantiene sus propiedades desintegrantes; Emcompress®, un fosfato dicálcico de flujo libre; y una diversidad de azúcares para compresión directa. Al mismo tiempo, se realizaron mayores avances en la maquinaria para la compresión de tabletas, como una mejora en la alimentación positiva forzada de la matriz y etapas de precompresión las cuales facilitaron el tableteado por compresión directa. Al inicio de la presente década, una variedad de excipientes y la maquinaria están disponibles para hacer posible la compresión directa de la gran mayoría de tabletas hasta ahora existentes.

Una comparación de las etapas involucradas en los tres métodos generales para la preparación de tabletas se muestra en la tabla 3. La simplicidad del proceso de compresión directa es obvia. Sin embargo, es esta aparente simplicidad la que ha causado fracasos en cambios de formulaciones de granulación húmeda a compresión directa. La compresión directa no debe ser concebida como una modificación simplificada del proceso de granulación para hacer tabletas. Requiere de una nueva y crítica aproximación para la selección de materias primas, propiedades de flujo de las mezclas de polvos, y efectos de variables de formulación sobre la compresibilidad. Durante el proceso de granulación húmeda, las propiedades originales de las materias primas son completamente modificadas. Como resultado, una nueva materia prima, la granulación, se sujeta a compresión. Muchas inadecuaciones en las materias primas son encubiertas, durante la etapa de granulación. Esto no ocurre en compresión directa, y por ello las propiedades de todos y cada uno de los materiales y detalles de cómo estos materiales son mezclados se vuelven extremadamente críticos en la etapa de compresión del tableteado.

5.1. Ventajas de la Compresión Directa

Las ventajas de la compresión directa son: (1) Economía; (2) Eliminación de Calor y Humedad; (3) Mejor Disociación Primaria de las Partículas; (4) Estabilidad; (5) Uniformidad de Tamaño de Partícula. La ventaja más obvia de la compresión directa es la **economía**. Podemos decir con seguridad que habría relativamente menor interés en el proceso de la compresión directa si el ahorro económico no fuera posible. Los ahorros se pueden dar en diversos factores, incluyendo la reducción en el tiempo de proceso y por tanto en menor costo de labor, menos etapas de manufactura y piezas de equipo, menos espacio y menos consumo de energía.

Dos operaciones unitarias son comunes a la granulación húmeda y la compresión directa. Estos son el mezclado y la compresión. La micronización previa del activo puede ser necesaria en cualquier proceso. No obstante que un cierto equipo como granuladores y secadores (Hornos) no son necesarios en la preparación de tabletas por compresión directa, puede existir la necesidad de una gran sofisticación en el equipo de mezclado y compresión. Sin embargo, este no es siempre el caso.

La ventaja más significativa en términos de la calidad de la tableta es el **proceso sin la necesidad de humedad y calor**, lo cual es inherente a la mayoría de los procedimientos de granulación húmeda y las altas presiones de compactación involucradas en la etapa de precompresión ("slugging"), de la producción de tabletas a partir de granulaciones secas. La innecesaria exposición de cualquier activo a la humedad y calor nunca será justificada; No puede ser benéfica y ciertamente puede ser perjudicial. En adición al problema primario de estabilidad del ingrediente activo, las variabilidades encontradas en los procesos de granulación pueden llevar a innumerables problemas de tableteo. La viscosidad de la solución granulante -la cual es dependiente de su temperatura y algunas veces del tiempo que transcurre desde su preparación- puede afectar las propiedades de los gránulos formados, así como lo hace la velocidad de adición. La solución granulante, el tipo y duración del mezclado, el método y velocidad de humectado y el tamizado en seco pueden cambiar la densidad y tamaño de partícula de los gránulos resultantes, los cuales a su vez pueden tener un efecto mayor sobre la calidad de compactación. Los ciclos de secado pueden llevar no sólo a cambios críticos en el contenido de humedad de equilibrio sino también a demezclado, ya que los ingredientes activos solubles migran a la superficie de los gránulos. No hay duda de que mientras más operaciones unitarias son incorporadas en una operación de producción, la probabilidad de variación "lote-a-lote" aumenta.

Probablemente una de las ventajas menos reconocidas de la compresión directa es la **optimización de la desintegración** de las tabletas, en la cual cada partícula de activo es liberada de la masa de la tableta y se encuentra disponible para disolución. El proceso de granulación, donde pequeñas partículas de activo con una gran área superficial son "pegadas" en grandes aglomerados, está en oposición directa al principio de incrementar el área superficial para la rápida disolución del activo.

Se sabe que los agentes desintegrantes adicionados antes de la granulación húmeda, son menos efectivos que aquellos adicionados justo antes de la compresión. En compresión directa todo el desintegrante es capaz de funcionar óptimamente, y cuando están formuladas adecuadamente, las tabletas hechas mediante compresión directa se desintegran rápidamente hacia el estado de original de las partículas.

Sin embargo, es importante que se adicione una cantidad suficiente de desintegrante para separar cada partícula de activo y lograr de esta manera que ocurra una disolución ideal; esto puede requerir de una gran concentración de agentes desintegrantes. La desintegración en tabletas de compresión directa depende de la presencia de suficiente agente desintegrante y de su distribución uniforme en toda la tableta.

Aunque no está bien documentado en la literatura, parece obvio que no se pueden encontrar muchos problemas de **estabilidad** química en tabletas preparadas mediante compresión directa cuando se les compara con aquellas hechas por el proceso de granulación húmeda. La principal causa de inestabilidad en tabletas es la humedad. La humedad juega un papel significativo no sólo en la estabilidad del activo sino en las características de compresibilidad de las granulaciones. Mientras algunos excipientes para compresión directa aparentemente contienen altos niveles de humedad, esta humedad en la mayoría de los casos se encuentra fuertemente enlazada, ya sea como agua de hidratación (por ejemplo la lactosa monohidratada) o mediante puentes de hidrógeno a las superficies (por ejemplo, celulosa microcristalina) y no está disponible para la degradación química.

5.2. Limitaciones de la Compresión Directa

Considerando las distintas ventajas citadas con anterioridad es difícil entender porqué la mayoría de las tabletas no se fabrican mediante el proceso de compresión directa. Para entenderlo completamente, debemos tener una apreciación no sólo de la tecnología sino de la economía de la industria farmacéutica. Las limitaciones tecnológicas giran principalmente alrededor del flujo y la unión de las partículas para formar un compacto fuerte, y la velocidad con la cual esto debe completarse en una era en la que constantemente se incrementan las velocidades de producción.

Los ingredientes activos pueden dividirse en dos categorías, de dosis alta y de dosis baja. Técnicamente es posible tabletear casi todos los fármacos de dosis baja (menores de 50mg.) mediante el proceso de compresión directa con la apropiada elección de excipientes y equipo. Los problemas que se encuentran en la compresión directa de activos de dosis baja, se centran alrededor de la distribución uniforme del activo (un mezclado homogéneo) y posible demezclado durante la etapa de compresión. Los activos caracterizados por dosis alta, gran volumen aparente (densidad aparente), pobre compresibilidad y pobres propiedades de flujo no se prestan para compresión directa. Un ejemplo típico son algunos activos antiácidos, como el hidróxido de aluminio y magnesio. Mientras que es posible densificar algunos fármacos o formulaciones mediante algún preproceso, existe la duda de si el proceso final de tableteo puede entonces ser llamado compresión directa.

Con un marcado énfasis sobre la disolución y biodisponibilidad, muchos activos comúnmente son micronizados. La micronización invariablemente tiende a incrementar la fricción interparticular y disminuir la fluidez de los polvos y también puede resultar en una pobre compresibilidad. Frecuentemente se debe tomar la decisión de granular un polvo micronizado, lo cual puede resultar en un prolongado tiempo de disolución, o comprimir directamente el fármaco con un tamaño de partícula más grande. En cualquier caso, la decisión no debe estar basada en pruebas de disolución "in vitro" sino en estudios "in vivo" del nivel sanguíneo.

La elección de excipientes por sus propiedades es extremadamente crítica en formulación de tabletas para compresión directa. Esto es más importante en el caso del diluyente-aglutinante, el cual funciona frecuentemente como la matriz alrededor de la cual gira el éxito o fracaso de la formulación. Los diluyentes-aglutinantes para compresión directa deben poseer fluidez y compresibilidad. Los excipientes para compresión directa frecuentemente cuestan más que los diluyentes comparables usados en granulaciones. Además, es necesario establecer especificaciones de funcionalidad en propiedades como la compresibilidad y fluidez, así como en las propiedades físicas y químicas tradicionales. Estas especificaciones deben cumplirse estrictamente, con el objeto de evitar variaciones "lote-a-lote" en materias primas, las cuales pueden interferir seriamente con la calidad del tableteado. El costo de las materias primas y de las pruebas para estos materiales son más altos en compresión directa. No obstante, este incremento en el costo es compensado por la economía descrita antes.

Muchos ingredientes activos no son compresibles en su forma cristalina o amorfa, entonces en la elección de un vehículo es necesario considerar el potencial de dilución del diluyente-aglutinante principal (por ejemplo, la proporción de ingrediente activo que puede ser comprimido en un compacto aceptable utilizando determinado material de relleno). Los diluyentes-aglutinantes van desde los materiales altamente comprimibles como la celulosa microcristalina a sustancias que tienen capacidad de dilución muy baja como la lactosa spray-dried. No es posible dar valores específicos para cada diluyente debido a que la capacidad de dilución depende de las propiedades del activo mismo. En algunos casos es necesario emplear tableteadoras con capacidad de precompresión para lograr un compacto aceptable con un factor de dilución razonable.

Con excepción (hecha) de los fracasos en compresibilidad, el área de interés mencionada con más frecuentemente por los formuladores es la del mezclado. Las mezclas de compresión directa están sujetas a demezclado en etapas de manipulación posteriores. La falta de humedad en las mezclas puede originar cargas electrostáticas que pueden llevar a un demezclado. Diferencias en el tamaño de partícula o densidad entre el activo y las partículas de excipiente también pueden conducir a demezclado en la tolva o en las líneas de alimentación de la tableteadora.

Los problemas de demezclado se pueden tratar en dos formas. La propuesta tradicional involucra tratar de mantener los tamaños de partícula o densidades uniformes. Idealmente el vehículo se puede incorporar en un rango de tamaño de partícula correspondiente (tanto como se pueda) al tamaño de partícula de los ingredientes activos. Este rango debe ser relativamente estrecho y debe incluir un pequeño porcentaje de partículas "gruesas" y de partículas "finas" para asegurar que los espacios entre partículas grandes de activos o materiales de relleno sean llenados por las partículas pequeñas. La celulosa microcristalina o Sta-Rx 1500® se pueden emplear para llenar espacios entre partículas grandes de excipientes como Emdex® o Emcompress®. Otra propuesta es el proceso de *Mezcla ordenada*, el cual se refiere al mezclado de los ingredientes en un orden específico más que a colocar todos los excipientes en el mezclador al mismo tiempo. El ingrediente activo micronizado se mezcla primero con el excipiente de mayor tamaño de partícula. El ingrediente activo queda atrapado físicamente en las indentaciones e irregularidades de la superficie de las partículas de diluyente o es retenido por fuerzas de van der Waals y electrostáticas en tal grado que se impide el demezclado durante vibración o mezclado adicional (80). Otra desventaja técnica de la compresión directa es la limitación en el coloreado de tabletas preparadas de esta manera. No es un método adecuado para obtener tabletas de color intenso uniforme.

5.3. Diluentes-Aglutinantes para Compresión Directa

La clave del éxito en las formulaciones para compresión directa está estrechamente ligada con la funcionalidad de los excipientes, particularmente de los diluentes-aglutinantes. Sin diluentes-aglutinantes de flujo libre y elevada compresibilidad, y con un alto grado de reproducibilidad lote-a-lote, la compresión directa a gran escala es imposible.

El desarrollo de los excipientes y en especial de los diluentes para compresión directa se ha centrado en tres procesos generales: 1) la modificación de la forma física (fosfato dibásico de calcio, sorbitol); 2) la modificación simultánea de la forma física y química (almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina); y 3) la adición de impurezas de estructura similar para alterar la cristalización (dextrosa, azúcar compresible). En cada caso, los cambios han resultado en materiales que se parecen más a microgranulaciones que a partículas cristalinas individuales, optimizando así la fluidez y compresibilidad (56, 58). La compactabilidad puede ser afectada por las características físico-químicas del material bajo consolidación, así como por las condiciones de tableteo. Krycer y colaboradores mostraron que materiales que exhiben una gran compactabilidad poseen una elevada friabilidad de partícula y porosidad. Características funcionales importantes incluyen también la capacidad de las partículas para enlazarse siguiendo una deformación, la forma y rugosidad de la partícula (26, 80, 81), tamaño y distribución de tamaño (47) contenido de humedad y la cantidad de recuperación elástica que ocurre durante la decompresión (62).

Muchos de estos factores han sido empleados en la manipulación de la funcionalidad de diferentes excipientes para tabletas, ver Tabla 9.

Las modificaciones deben proporcionar las propiedades requeridas para compresión directa o un buen desempeño (funcionamiento) en compresión, y/o superar las deficiencias en el material sin modificar que llevan a problemas de compactación y tableteo (82).

Tabla 9: Manipulación de Excipientes para Compresión Directa (56)

| Tipo de Modificación y/o Transformación | Ejemplo |
|--|--|
| Modificación de la Distribución de Tamaño de Partícula | Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado Ejemplo: Emcompress® |
| Transformación Física | Modificación Física del Tipo de Cristal (como el secado por aspersión de lactosa) Ejemplo: Fast Flo®, Tablettose® |
| Transformación Físicoquímica | Tratamiento Químico de la Celulosa por Hidrólisis Parcial para Remover las Porciones Amorfas de la Alfa-Celulosa y Producir Celulosa Microcristalina Ejemplo: Avicel®, Emcocel® |
| Co-Transformación Física | Co-Cristalización de Azúcares con Pequeñas Concentraciones de Otros Materiales como Sucrosa y Maltodextrinas Ejemplo: Dipac®, Microtal®, Emdex® |

El primer excipiente para compresión directa, la lactosa spray-dried, se reportó en 1963 y otros diluentes/aglutinantes para compresión directa han sido desarrollados e introducidos en el mercado subsecuentemente (ver Tabla 10)

Tabla 10: Fechas de Introducción de Algunos Diluentes-Aglutinantes para Compresión Directa (82).

| Año de Introducción | Diluyente |
|---------------------|---|
| 1963 | Lactosa Spray Dried |
| 1964 | Celulosa Microcristalina (Avicel) β-Lactosa Anhidra Fosfato Dicalcico Dihidratado (Emcompress) Almidón para Compresión Directa (Starch 1500) |
| 1967 | Dextrosa/Maltosa Cristalizadas por Spray (Emdex) |
| 1982 | Sulfato de Calcio Dihidratado (Compactrol) |
| 1984 | Fosfato Tricalcico (Tri-Tab) |
| 1985 | α-Lactosa Anhidra (DCLactose 30) |

Kaning ha listado 14 propiedades que un excipiente ideal para compresión directa debe poseer. En muchos casos estas propiedades son deseables para cualquier excipiente de tabletas sin importar el método de manufactura por usarse (60):

- 1) El material debe tener alta fluidez ("fluidity") o capacidad de flujo ("flowability").
- 2) Debe tener una alta compresibilidad.
- 3) Debe ser fisiológicamente inerte.
- 4) Debe ser compatible con todos los tipos de ingredientes activos.
- 5) No debe mostrar ningún cambio físico o químico en el envejecimiento y debe ser estable al aire, humedad, y calor.
- 6) Debe tener una alta capacidad "acarreadora", la cual está definida como la cantidad de ingredientes activos que el diluyente puede acarrear o transportar satisfactoriamente en la técnica de compresión directa. La capacidad es expresada generalmente en términos de porcentaje de material no-compresible o como proporción óptima de activo-diluyente.
- 7) Debe ser incoloro e insaboro.
- 8) Debe aceptar colorantes de manera uniforme.
- 9) Debe ser relativamente barato.
- 10) Debe poseer apropiado sabor de boca, que es definido como el "sabor" o sensación en la boca, provocado cuando el material es usado en tabletas masticables.
- 11) No debe interferir con la biodisponibilidad de los ingredientes activos.
- 12) Debe tener un rango de tamaño de partícula equivalente al de la mayoría de los ingredientes activos.
- 13) Capacidad para ser reprocesado, sin pérdida de flujo o compresibilidad.
- 14) Debe tener un buen perfil de presión-dureza.

Una restricción a la aplicabilidad general de los excipientes para compresión directa es el hecho de que la capacidad acarreadora de activo está limitada alrededor del 25% de activo en la mezcla. Sin embargo, ya que aproximadamente una tercera parte de las tabletas comerciales contiene menos de 10mg de activo y que otra tercera parte contiene entre 10 y 100mg de activo (figura 2), es claro que la compresibilidad del excipiente para compresión directa será el factor controlante. En la restante tercera parte de las formulaciones de tabletas, las características de compresión del activo serán el factor dominante y en años recientes, parte de la investigación en la ingeniería de cristales y el diseño de partícula ha sido dirigida a la modificación controlada de las propiedades fisicoquímicas y fisicotécnicas de las partículas de activo (82). Gordon y Chowan (20) han utilizado técnicas alternativas de cristalización para preparar aglomerados esféricos de naproxen. Las formas esféricas exhibieron mejor compresibilidad y características de flujo, de forma tal que resultó posible la compresión directa.

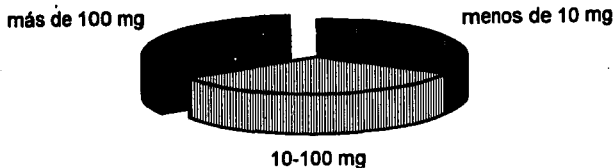


Figura 2. Contenido de Activo en Tabletas Comerciales (82)

Una recopilación de algunos de los excipientes para compresión directa más ampliamente usados se puede encontrar en la tabla 11.

Tabla 11: Excipientes para Compresión Directa

| Diluyente/Aglutinante | Nombre Comercial o Tipo | Fabricante o Proveedor |
|---|--|---|
| Lactosa Monohidratada | Pharmatose 100M | De Melkindustrie Veghel (DMV) |
| Lactosa Anhidra | Lactosa Anhidra DT | Humko Sheffield Chemical Co. |
| β -Lactosa Anhidra | DCLactose 21 | DMV |
| α -Lactosa Anhidra | DCLactose 30 | DMV |
| Lactosa Spray-dried + Lactosa Amorfa | Fast Flo Tablettose DCLactose 11 | Foremost Foods Co.(FMC). Meggle Milchindustrie GmbH DMV |
| Lactosa Monohidratada + 2.2% PVP C-30 + 3.4% Crospovidona | Ludipress | BASF AG |
| Lactosa-Celulosa Granuladas | Cellactose | Meggle |
| Celulosa | Elcema | Degussa Corp. |
| Celulosa Microcristalina | Avicel PH-101 Avicel PH-102 Emcocel | FMC FMC Finnish Sugar Ltd. |
| Almidon Pregelatinizado | Starch 1500 | Colorcorn |
| Almidon de Arroz Modificado | Era-Tab Primo-Tab ET | Erawan Pharmaceutical Reserch an Laboratory Co. Avebe |
| Almidon Hidrolizado (agregados de microcristales de dextrosa y pequeñas cantidades de azúcares de elevado peso molecular) | Emdex | Mendell Co. |
| Fosfato Dibásico de Calcio | Di-Tab | Stauffer Chemical Co. |
| Fosfato de Calcio Dibásico Dihidratado | Emcompress Bekapress D2 | Mendell Co. BK-Ladenburg GmbH |
| Sucrosa + 4% de Azúcar Invertida + Almidon de Maiz + Estearato de Magnesio | Nu-Tab | Ingredients Technology |
| Sucrosa (97%) + Dextrina Modificada (3%) y Co-cristalizadas | Di-Pac | Amstar Corp. |

Tabla 11: Continuación

| Diluyente/Aglutinante | Nombre Comercial o Tipo | Fabricante o Proveedor |
|--|---|---|
| Sorbitol | Sorb-Tab Cristalino Cristalino (Neosorb 20/60) | ICI Americas, Inc. Pfizer Chemicals Division. Roquette Freres |
| Sorbitol Spray-dried | Karion Instant Pharma Sorbitol Instant DAB8 Sorbitol Instant FG | Merck Merck Merck |
| Maltodextrinas Aglomeradas en Lecho Fluido | Maltrin M500 Maltagran 10 Maltagran TG | Grain Processing Co. Zumbro/IFP Inc. Zumbro/IFP Inc. |
| Maltodextrina Spray-dried | Maltrin 510 | Grain Processing Co. |
| Maltodextrina Compactada por Rodillos | Maltodextrin | Edward Mendell Co. |
| Desintegrante | Nombre Comercial o Tipo | Nivel de Uso y/o Fabricante |
| Celulosas Microcristalinas | Avicel PH-101 Avicel PH-102 Avicel RC-591 | FMC FMC FMC 5-15% |
| Derivados de Celulosa Solubles en Agua | Metil Celulosa Carboximetilcelulosa Sódica Hidroxipropilmetilcelulosa | 5-10% |
| Alginato de Sodio | | 2-5% |
| Arcillas | Veegum. | 5-10% |
| PVP, PVP-Con Enlaces Cruzados, Crospovidona | Polyplasdone | GAF Corp. 1.0-5.0% |
| Croscarmelosa Sódica Tipo A, Carboximetilcelulosa con Enlaces Cruzados | Ac-Di-Sol | FMC-Corp. 0.25-5.0% |
| Polisacáridos de Soya | Emcosoy | Edward Mendell Co. |
| Glicolato Sódico de Almidon | Primojel HV Explotab | Generichem Corp. Edward Mendell Co. |
| Lubricantes, Deslizantes y Antiadherentes | Nombre Comercial o Tipo | Nivel de Uso y/o Fabricante |
| Estearatos Metálicos | Magnesio, Calcio y Zinc | 0.25-1.0% |
| Acido Estéarico | | 1.0-2.0% |
| Aceites Vegetales Hidrogenados | Sterotex | Capital-City Products 1.0-2.0% |
| Talco | | 5-10% |
| Sílicas Microfinas | Cab-O-Sil Syloids | Cabot Corp (0.1-0.5%) W.R. Grace (0.1-3.0%) |
| Oxido de Silicio Coloidal, Dióxido de Silicon Coloidal | Aerosil 200 | Degussa |

6. COMPACTACION Y COMPACTABILIDAD DE MATERIALES FARMACEUTICOS

6.1. Etapas en el Proceso de Compactación

Las etapas más importantes de la deformación de un sistema sólido individualmente o en combinación son las siguientes: Deformación Elástica, Deformación plástica, y/o Fragmentación. El tipo de deformación depende de la velocidad y magnitud de la fuerza aplicada así como de la duración de la tensión inducida localmente y de las propiedades físicas del material (14).

Cuando una fuerza se aplica sobre un lecho de polvo, consistente de partículas más o menos porosas, varios mecanismos se involucran en la transformación del polvo en un compacto coherente con una forma bien definida. Un proceso de compactación se describe normalmente mediante un cierto número de fases secuenciales (12). Inicialmente, las partículas en la matriz se reorganizan, lo que resulta en una estructura empaquetada. Con una cierta presión o con una elevada fricción interparticular se previene cualquier movimiento interparticular adicional. La subsecuente reducción del volumen del compacto es entonces acompañada por deformación elástica y plástica de las partículas iniciales. Si la presión aplicada se libera antes de que la tensión alcance un cierto valor, entonces las partículas se deforman elásticamente y recuperan su forma original y retornan al estado de reorganización. El valor referido es el "límite elástico" arriba del cual la deformación de las partículas se hace irreversible (14). Entonces, la deformación elástica es reversible, mientras que la deformación plástica es irreversible de toda o de una parte de la partícula, para muchos materiales estas partículas se fragmentan entonces. La *fragmentación* puede definirse como la división de una partícula en un número de pequeñas partes discretas. Los fragmentos de las partículas encontrarán entonces nuevas posiciones, lo cual disminuirá aún más el volumen del compacto. Cuando la presión aplicada se incrementa adicionalmente, las pequeñas partículas formadas pueden deformarse de nuevo. Así, una partícula individual puede pasar a través de varios de estos procesos diversas ocasiones durante una compresión. Como una consecuencia de la compresión del polvo, las superficies de las partículas entran en una proximidad tal, que se establece la atracción interparticular formando enlaces (44).

El proceso de reducción de volumen consume energía (proceso Endotérmico) y normalmente incrementa la cantidad de área superficial de la partícula capaz de establecer fuerzas de atracción interparticulares. Sin embargo, la formación de un enlace es 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 (44).

Para resumir, los siguientes mecanismos están involucrados en la compactación de un polvo:

- 1.- Rearreglo (reacomodo) de las Partículas.
- 2.- Deformación Elástica de las Partículas.
- 3.- Deformación Plástica de las Partículas.
- 4.- Fragmentación de las Partículas.
- 5.- Formación de Enlaces Interparticulares.

No existe un material farmacéutico que exhiba sólo uno de los mecanismos de deformación mencionados. No obstante, existe un amplio rango que va desde materiales muy elásticos hasta materiales altamente plásticos o materiales muy frágiles y quebradizos. Aunque un material se considere como frágil, pequeñas partículas del mismo pueden deformar plásticamente (14). Ejemplos de materiales que consolidan mediante deformación plástica son el cloruro de sodio, el almidón y la celulosa microcristalina. Materiales que fragmentan son, por ejemplo, lactosa cristalina, sucrosa y Emcompress®. Sin embargo, todos los materiales poseen un carácter elástico y uno plástico (44).

6.2. Caracterización del Mecanismo de Reducción de Volumen

Para metales y otros materiales que poseen un elevado orden cristalino o estructura homogénea, con bajas concentraciones de defectos cristalinos, poros o grietas, la relación entre la deformación del material y un incremento en la tensión aplicada se encuentra bien establecida. Después de una deformación elástica inicial, estos materiales deforman plásticamente y finalmente, si la tensión es lo suficientemente alta, el material muestra un comportamiento "frágil" (quebradizo) y se fragmenta (44). Sin embargo, la mayoría de los materiales farmacéuticos, principalmente compuestos orgánicos, exhiben propiedades de consolidación muy alejadas de este simple modelo. La principal diferencia reportada es que muchos materiales pueden sufrir fragmentación de partícula durante la compresión inicial, seguida de deformación elástica y/o plástica a presiones mayores. Este fenómeno posiblemente pueda explicarse considerando la compleja estructura de las partículas de muchos compuestos farmacéuticos. Frecuentemente poseen un comportamiento frágil (quebradizo) o consisten de agregados de partículas primarias o de partículas altamente porosas. Estas partículas "secundarias" pueden entonces durante la compresión inicial, comportarse principalmente como unidades frágiles que producen un gran número de partículas pequeñas discretas. Estas partículas formadas durante la compresión, pueden entonces mostrar deformación elástica y plástica, seguida posiblemente de una fragmentación final, cuando la fuerza de compresión se incrementa aún más (44). La Tabla 12 muestra la secuencia en los mecanismos de reducción de volumen para metales y materiales farmacéuticos. En el caso de los materiales farmacéuticos ilustra cuales son los mecanismos esperados y cuales han sido los observados.

Tabla 12: Secuencia de Mecanismos de Reducción de Volumen* (44).

| Mecanismos Esperados para Metales ^b | Mecanismos Esperados para Materiales Farmacéuticos ^c | Mecanismos Observados Experimentalmente para Materiales Farmacéuticos ^d |
|--|--|--|
| | <p>E₁: Deformación elástica de partículas iniciales débiles</p> <p>P₁: Deformación plástica de partículas iniciales débiles</p> <p>F₁: Fragmentación de las partículas iniciales en un número de pequeñas partículas discretas de gran fuerza (resistencia o dureza)</p> | F₁ |
| E : Deformación Elástica | E₂ : Deformación elástica de las pequeñas partículas formadas | E₂ |
| P : Deformación Plástica | P₂ : Deformación plástica de las pequeñas partículas formadas | P₂ |
| F : Fragmentación de Partícula | F₂ : Deformación de las pequeñas partículas formadas | |

^a Aquí no se incluye el rearreglo de las partículas

^b Representando materiales con bajas concentraciones de defectos cristalinos, poros y grietas

^c Representando materiales con altas concentraciones de defectos

^d Utilizando por ejemplo, funciones de presión-porosidad

Diversos métodos para la determinación del mecanismo de reducción de volumen, tanto cualitativos como cuantitativos han sido presentados en la literatura, por ejemplo, microscopía electrónica de barrido, evaluación de curvas de fuerza-desplazamiento (47). El uso de índices a partir de medidas de fuerza tensil axial y radial, mediciones de cambios en el área superficial mediante permeametría y técnicas de adsorción de gas y determinación del cambio de porosidad durante la compresión.

El mecanismo de reducción de volumen dominante para algunos materiales farmacéuticos se resume en la tabla 13.

Tabla 13: Secuencia de los Mecanismos de Reducción de Volumen Dominantes Determinados para Algunos Materiales Farmacéuticos (44)

| Materiales | Mecanismo de Acuerdo a la Tabla 12 |
|----------------------|------------------------------------|
| Cloruro de Sodio | P |
| Emcompress® | $F_1 + P_2$ |
| Bicarbonato de Sodio | P |
| Lactosa | $F_1 + (E_2) + P_2$ |
| Paracetamol | $F_1 + E_2 + P_2$ |
| Fenacetina | $F_1 + E_2$ |
| Aspirina | $F_1 + E_2 + P_2$ |

A partir de los datos es claro que la mayoría de los materiales muestran un comportamiento complejo y no pueden simplemente ser "etiquetados" como materiales plásticos o "frágiles" (materiales que sufren fragmentación). Los datos indican que para un material que fragmenta es muy importante la densificación producida por las pequeñas partículas formadas durante la compresión. Sólo cuando las pequeñas partículas tienen un limitado componente elástico (por ejemplo, Emcompress®, Lactosa y la mayoría de los aglutinantes para granulaciones) el incremento en el área superficial puede ser efectivamente utilizado para enlace. Cuando el componente elástico es pronunciado (por ejemplo, Fenacetina), la recuperación elástica después de la compresión reducirá fuertemente el área superficial de enlace efectiva (44).

6.3. Caracterización de la Fragmentación de Partícula

Estimar de manera específica la tendencia a la fragmentación de un material durante la compresión ha sido el objeto de diversos estudios en años recientes. En este contexto, también diversos estudios se han llevado a cabo para investigar la importancia de la fragmentación de partícula en la compactabilidad del material (14, 36). Los resultados muestran que el grado de fragmentación de la partícula es un factor importante para el efecto de aditivos por ejemplo, lubricantes (35, 36, 59, 66) y aglutinantes en seco (74) y variaciones en las propiedades de partícula del compuesto por ejemplo, el tamaño (48, 49, 50) y forma (20, 27, 41, 56, 81), sobre la dureza de la tableta. En general, una fragmentación de partícula pronunciada parece corresponder a un incremento en área superficial potencialmente disponible para enlace y por tanto a una alta compresibilidad.

Consecuentemente, diversos métodos para estimar la tendencia a la fragmentación de una sustancia han resultado significativos. Una adecuada aproximación para la caracterización de la fragmentación parece ser la determinación del área superficial de un material antes y después de la compactación, o la determinación de cambios en el área superficial de la tableta con la presión de compactación (36, 44).

Aunque el área superficial de polvos y tabletas ha sido caracterizado mediante técnicas de adsorción de gas, diversos problemas parecen estar relacionados al uso de dichas técnicas para el estudio de fragmentación de partícula. El método de adsorción de gas estima el área superficial total de la muestra, lo cual hace difícil establecer cuando un cambio observado en área superficial es debido a la fragmentación o a otro fenómeno como la formación de grietas o a la apertura de poros. Adicionalmente, un área superficial inicial muy alta debida por ejemplo a una porosidad intraparticular elevada, puede resultar en un pequeño incremento en el área superficial (más pequeño de lo esperado) aunque una fragmentación extensiva haya tenido lugar. Ya que la fragmentación está definida como la formación de un número de pequeñas partículas discretas a partir de un gránulo inicial, puede ser ventajoso el uso de un método permeamétrico, el cual mide el área superficial externa más que el área superficial total de la muestra. Un método para estimar el área superficial específica de tabletas mediante permeametría ha sido presentado recientemente (52)

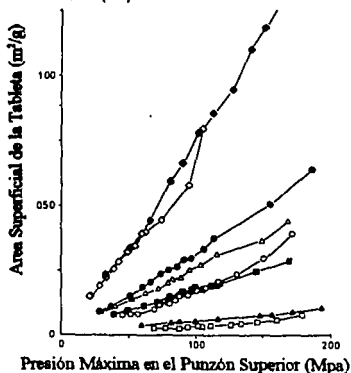


Figura 3. Área Superficial Específica de Tabletadas de Cloruro de Sodio (\square), Bicarbonato de Sodio (\triangle), Sacarosa (\circ), Lactosa (\bullet), Citrato de Sodio (\blacksquare), Ácido Ascórbico (\triangle), Paracetamol (\circ) y Emcompress® (\blacklozenge), en función de la presión de compactación

Los resultados en la Figura 3, indican las posibilidades del uso de dicho método para detectar la fragmentación de partícula durante la compactación y para clasificar a los materiales respecto a esta propiedad. Aunque muchos estudios recientes han demostrado que los materiales frágiles que sufren fragmentación extensiva de partícula resultan generalmente en una tableta muy dura, provocando que la recuperación elástica sea limitada, hay quien aún sostiene que la deformación plástica representa un medio efectivo para crear una gran área superficial de enlace.

6.4. Descripción Física de una Tableta

La compactación axial de polvos farmacéuticos resulta en un anisótropo e inhomogéneo *compacto o tableta*; es decir, que una tableta muestra variaciones de algunas características como porosidad, densidad, enlace (unión), y fuerza (resistencia) mecánica en diferentes direcciones y partes (44). La Figura 4 muestra la variación de densidad en un corte transversal de un compacto.

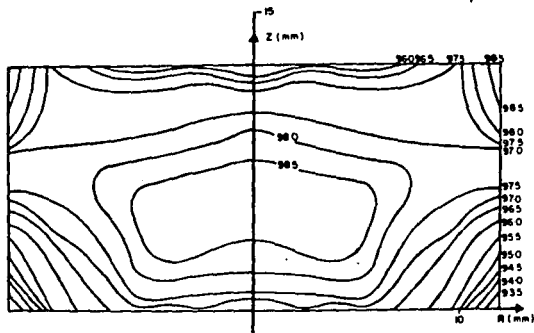


Figura 4. Variación de la densidad en el corte transversal de un compacto (44)

En el caso de presiones de compactación normales, que no exceden 300-500 MPa, la porosidad final del compacto se encontrará en el rango de 1% a 25% dependiendo de la compresibilidad del polvo. Pueden emplearse dos modelos extremos para describir la distribución de esta fase gaseosa (ver Figura 5).



Figura 5. Modelos para describir la estructura física de una tableta (44)

Primeramente, el aire puede considerarse como una fase dispersa de unidades individuales incorporadas en una fase sólida continua (como un queso suizo). Entonces, los poros se consideran como poros intraparticulares dentro de una gran partícula (la tableta). En segundo lugar, el aire puede considerarse como una fase continua en la cual, unidades de partículas sólidas se encuentran dispersas. En este caso, las partículas sólidas individuales están separadas por alguna distancia y la tableta contiene poros continuos. Entonces, la tableta puede ser penetrada por un fluido y ser caracterizada, por sus propiedades de permeabilidad y área superficial determinada mediante permeametría. Uno de estos modelos está más cerca de la descripción correcta y se encuentra muy relacionado al grado de compresión y a la naturaleza del tipo de enlace dominante. Si puentes sólidos pueden formarse fácilmente debido a fusión, el primer modelo puede ser relevante. Este puede ser el caso de algunos materiales poliméricos con baja temperatura de fusión. Sin embargo, en el caso de materiales para tableteo comunes, existe evidencia que soporta al segundo modelo.

6.5. Factores Primarios y Secundarios para la Dureza de la Tableta

Dos factores pueden ser reconocidos como factores primarios para la compactabilidad de los polvos (25, 26, 27), el mecanismo de unión dominante y el área superficial sobre la cual estos enlaces se encuentran activos. Debido a considerables dificultades experimentales, estos factores no han sido evaluados con detalle para materiales farmacéuticos. En cambio, factores secundarios más indirectos, son normalmente estudiados y correlacionados con la dureza de la tableta. Dichos factores secundarios son la forma, textura superficial y tamaño de la partícula.

6.5.1. Área Superficial de Enlace

El término *área superficial de enlace*, frecuentemente se define como el área superficial efectiva que puede tomar parte en la atracción interparticular. En el caso de puentes sólidos, el término corresponde a la verdadera área de contacto interparticular, mientras que en el caso de fuerzas intermoleculares el término es más difícil de definir. Rara vez puede estimarse a partir de determinaciones directas del área superficial del material inicial. Además, en la práctica, muchos materiales poseen en adición al área superficial externa visible, una área superficial interna. Esta área superficial interna es pequeña para sólidos cristalinos densos como el cloruro de sodio, pero en cuerpos porosos como la celulosa microcristalina y Emcompress®, el área superficial interna puede ser considerablemente mayor que el área superficial externa. Entonces, el área superficial de enlace, es función de diversos factores secundarios. A parte del complejo origen del área superficial de enlace, esta propiedad también es difícil de definir con exactitud. Consecuentemente, determinaciones experimentales son raras en la literatura.

En lugar de una determinación directa del área superficial de enlace, los factores secundarios listados en la Tabla 14 han sido medidos y correlacionados con la dureza de la tableta.

Tabla 14: Factores que Afectan el Area Superficial de las Partículas y el Area Superficial de Enlace en las Tabletas

| Area Superficial de la Partícula | | Area Superficial de Enlace | |
|----------------------------------|--|--|---|
| Antes de la Compactación | Después de la Compactación | Durante la Compactación | Después de la Compactación |
| Tamaño de la Partícula | Tamaño de la Partícula | Tamaño de la Partícula | Tamaño de la Partícula |
| Forma de la Partícula | Forma de la Partícula Fragmentación | Forma de la Partícula Fragmentación Deformación Plástica Deformación Elástica | Forma de la Partícula Fragmentación Deformación Plástica Deformación Elástica Recuperación Elástica Propiedades de Fricción Fuerza del Enlace |

De especial importancia para la superficie final de enlace es la elasticidad de las partículas de los materiales. Esta propiedad normalmente no se mide, pero se determina la recuperación elástica axial de la tableta. Elasticidad extensiva de la partícula, provoca una disminución drástica en la dureza de la tableta, debido al rompimiento de enlaces interparticulares; reduciendo de tal modo, el área superficial de enlace (44).

6.5.2. Mecanismos de Enlace

Los mecanismos generales de enlace han sido clasificados por Rumpf en cinco tipos principales (25, 27, 44): 1) Puentes Sólidos (fusión, cristalización, reacciones químicas y aglutinantes endurecidos); 2) Enlaces debidos a Líquidos Móviles (fuerza de tensión capilar y superficial); 3) Puentes de Aglutinante Sin Movimiento Libre (aglutinantes viscosos y capas de adsorción); 4) Atracción entre Partículas Sólidas (fuerzas moleculares y electrostáticas); 5) Enlaces Relacionados a la Forma (entrelazamiento o atrapamiento mecánico).

Para tabletas farmacéuticas, normalmente se consideran tres tipos: a) Formación de puentes sólidos, por ejemplo, mediante un proceso de fusión o recristalización; b) Fuerzas de atracción activas a distancia, por ejemplo, fuerzas intermoleculares y electrostáticas; c) Atrapamiento mecánico, dependiente de partículas con formas muy irregulares.

Generalmente puede asumirse que para un material comprimido más de un mecanismo contribuye al efecto total, pero solamente uno o posiblemente dos de estos mecanismos dominarán en un sistema específico (25, 27). La Tabla 15 presenta algunas especificaciones sobre los tres mecanismos de enlace considerados en la compactación de polvos secos.

Tabla 15: Algunas Especificaciones de los Mecanismos de Enlace en Polvos Secos Compactados (44)

| Tipo | Energía de Disociación (kcal/mol) | Distancia de Separación al Equilibrio (Å) | Distancia de Máxima Atracción (Å) |
|---|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| Puentes Sólidos | | | |
| Covalente homopolar | 50-150 | < 2 | < 10 |
| Covalente heteropolar | 100-200 | | < 10 |
| Iónico | 100-200 | < 3 | < 10 |
| Fuerzas Intermoleculares | | | |
| Hidrógeno | 2-7 | 3-4 | |
| van der Waals | 1-10 | 3-4 | 100-1000 |
| Electrostático | | | |
| Entrelazamiento o Atrapamiento Mecánico | | | |

El primer tipo corresponde a enlaces fuertes, donde un verdadero contacto se establece entre partículas adyacentes. El segundo grupo puede describirse a groso modo como enlaces débiles que actúan a distancia (44)

El término, *Fuerzas Intermoleculares*, se usa como un término colectivo para todas las fuerzas de enlace que actúan entre superficies separadas por alguna distancia. Así, el término fuerzas intermoleculares incluye a las fuerzas de van der Waals. Estas fuerzas operan tanto en ambiente de vacío como en gas o líquido a una distancia de aproximadamente 100-1000 Å. Un enlace de hidrógeno es predominantemente una interacción electrostática y puede ocurrir intramolecularmente o intermolecularmente. Estos enlaces son de particular importancia para muchos aglutinantes empleados en compresión directa como Avicel®, Sta-Rx 1500® y Lactosa (44).

Puentes Sólidos que contribuyen a la dureza total del compacto pueden ser definidos como áreas de contacto real, por ejemplo, contacto a un nivel atómico entre las superficies adyacentes en el compacto. Diferentes tipos de puentes sólidos han sido propuestos en la literatura, por ejemplo, puentes sólidos debido a fusión, difusión "propia" de átomos entre superficies y recristalización de materiales solubles en los compactos (2). Cálculos del área de contacto real entre superficies metálicas indican que el área de contacto real es relativamente pequeña en comparación con el área superficial geométrica disponible. El término *Atrapamiento (Entrelazamiento) Mecánico*, se emplea para describir el "enganche" y enroscamiento o enrollamiento conjunto del material empacado. Se sostiene que materiales enlazados predominantemente por este mecanismo requieren de altas elevadas fuerzas de compresión y resultan en compactos de baja dureza y un tiempo de desintegración extremadamente largo. Sin embargo, una descripción más limitada de este mecanismo de enlace indica que éste es dependiente de la forma y estructura superficial de las partículas, por ejemplo, fibras largas con forma de aguja y partículas irregulares, tiene una gran tendencia a "engancharse" y "enrollarse" conjuntamente durante la compactación en comparación con unas partículas esféricas y lisas (44).

En conclusión: 1) Las fuerzas intermoleculares constituyen el mecanismo de enlace (unión) dominante para materiales farmacéuticos; 2) Una relación proporcional entre el área superficial del compacto y el área superficial de enlace puede ser establecida en algunos casos; 3) Las siguientes propiedades del material favorecerán en principio una alta dureza del compacto:

- Deformación elástica limitada
- Alta (elevada) área superficial del Compacto
 - Materiales iniciales con partículas finas
 - Materiales iniciales con un alto grado de fragmentación
 - Materiales iniciales que poseen una superficie altamente rugosa
- Deformación plástica extrema (por ejemplo, aglutinantes amorfos)

6.6. CLASIFICACION DE LOS MATERIALES PARA TABLETO

Se creó que para los materiales que sufren fragmentación extensiva, se crea un gran número de puntos de contacto interparticular. La presión de compactación por unidad de área de dichos puntos de contacto será por lo tanto baja. Esto indica que principalmente fuerzas de atracción relativamente débiles actuando a distancia pueden establecerse. Debido al gran número de zonas de atracción o enlace, un compacto relativamente fuerte puede formarse. Para materiales que fragmentan menos, un pequeño número de puntos de contacto son formados, lo cual entonces puede resultar en compactos duros o resistentes si fuerzas de atracción interparticulares relativamente fuertes, como los puentes sólidos, pueden formarse. Esta es probablemente la situación de compactos de cloruro de sodio (44).

Si el material exhibe deformabilidad plástica extensiva, como es el caso de muchos materiales aglutinantes amorfos, el número de fuerzas débiles a distancia probablemente sea mucho mayor y por tanto, contribuyen de manera significativa a la dureza del compacto. También los materiales que poseen una textura superficial rugosa deben ser capaces de formar un número relativamente grande de fuerzas débiles a distancia, a pesar de que dicho material no fragmente de manera extensiva. Si el polvo a ser comprimido consiste de partículas con una textura superficial rugosa y deformabilidad plástica pronunciada, deben obtenerse compactos con una resistencia mecánica extremadamente alta, debido al gran número de fuerzas de atracción desarrolladas. La celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel®) puede ser un ejemplo de dicho material (44).

Una sugerencia de cómo pueden ser clasificados los materiales de acuerdo a su compactabilidad y su dependencia con respecto a la reducción de volumen y propiedades de enlace, se presenta en la Tabla 16.

Un parámetro importante que tiene influencia sobre la dureza final del compacto, es la deformación elástica y consecuentemente de recuperación elástica que tomará lugar después de la compactación. Por definición, los llamados materiales plásticos, muestran una pequeña deformación elástica. De esta manera, en el caso de materiales que fragmentan, parece importante distinguir entre aquellos donde las pequeñas partículas formadas sufren principalmente deformación plástica o elástica. La mayoría de los materiales diseñados para compresión directa tienen en común un mínimo comportamiento elástico (44).

Una dureza elevada en las tabletas es producida principalmente por materiales que poseen un bajo componente elástico durante la consolidación y que tienen una gran área superficial de enlace que puede desarrollar fuerzas intermoleculares. A este grupo de materiales pertenecen los materiales con partículas finas, materiales molidos y materiales que se fragmentan como las granulaciones. Los excipientes pertenecientes a este grupo pueden producir una gran área superficial de enlace en varias formas, por ejemplo, el material puede fragmentar en un alto grado, tener una gran deformación plástica o exhibir una rugosidad superficial pronunciada (44).

Tabla 16: Factores Primarios y Secundarios que Afectan la Dureza de los Compactos de Materiales Farmacéuticos (44)

| Mecanismo de Reducción de Volumen Dominante | Baja Dureza de la Tableta | Alta Dureza de la Tableta | |
|---|--|--|---|
| | Pequeño número de atracciones débiles (baja área superficial de enlace y unión predominantemente con fuerzas intermoleculares a distancia) | Gran número de atracciones débiles (elevada área superficial de enlace y unión predominantemente a través de fuerzas intermoleculares a distancia) | Pequeño número de atracciones fuertes (pequeña área superficial de enlace y unión a través de fuerzas intermoleculares a distancia y puentes sólidos) |
| Deformación Plástica | Incapaz de formar puentes sólidos por ejemplo, Bicarbonato de Sodio | Materiales con partículas muy finas por ejemplo, Cloruro de Sodio Rugosidad Superficial Pronunciada por ejemplo, Avicel® Sta-Rx 1500® y tipos molidos de los materiales Materiales plásticamente muy deformables por ejemplo, aglutinantes amorfos | Capaces de formar puentes sólidos por ejemplo, Cloruro de sodio "grueso" |
| Deformación Plástica y Fragmentación | No-existen | Con un pequeño componente elástico por ejemplo, Lactosa Emcompress® | |
| Deformación Elástica y Fragmentación | Con un gran componente elástico por ejemplo, Fenacetina Paracetamol | | |

6.7. Ventajas de Emplear Materiales que Fragmentan

Algunas posibles ventajas de usar materiales con una gran tendencia a la fragmentación se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17: Posibles Ventajas al Emplear Materiales que Fragmentan (44)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Son menos sensibles a variaciones en el tamaño y forma de partícula de los materiales iniciales.- Son menos sensibles a la admisión de lubricantes.- Son menos sensibles a la velocidad de compresión.- Presentan menor tendencia a mostrar cambios post-compactación de dureza debidos a relajación (aflojamiento) del "stress".- Presentan alta compactabilidad, proporcionando que el componente elástico de las pequeñas partículas (fragmentos) formados sea mínimo. |
|---|

Diversos estudios han demostrado que la fragmentación pronunciada del material resultará en una mínima dependencia de la dureza del compacto con respecto al tamaño de partícula inicial, a la forma y textura superficial, a las adiciones de otros excipientes (por ejemplo, de lubricantes), y a la velocidad de compresión. En general, los materiales que fragmentan resultarán en una gran área superficial de enlace y dureza del compacto, provocando que el componente elástico del material sea limitado (44).

7. LACTOSA

7.1. Propiedades Fisicoquímicas y Funcionalidad

La lactosa es un disacárido natural y sólo existe en la leche de los mamíferos, en la cual es el único carbohidrato. Químicamente la lactosa consiste de una unidad de galactosa y una de glucosa, y existe en dos formas isoméricas, las llamadas forma α y forma β (35).

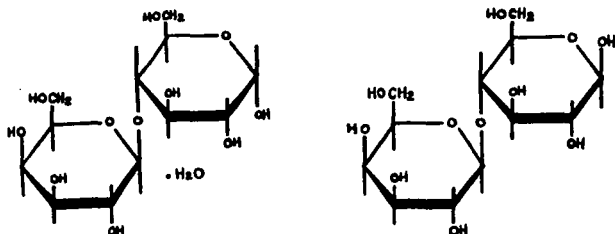


Figura 6. Estructura química de α -lactosa y β -lactosa

Al hablar de las propiedades fisicoquímicas de los diferentes tipos de lactosa y su funcionalidad cuando son empleados en la industria farmacéutica, es esencial tomar en cuenta la estrecha relación que existe entre las características básicas, químicas y físicas del producto y su demanda funcional o no funcional en la aplicación industrial. Para ilustrar esto con respecto al uso de la lactosa como diluyente y aglutinante en productos farmacéuticos, tales como tabletas y cápsulas, se mencionan algunos ejemplos de estas propiedades y su interrelación en la Tabla 18.

Tabla 18: Propiedades de la Lactosa (30)

| CARACTERÍSTICAS FÍSICAS / QUÍMICAS | PROPIEDADES FUNCIONALES |
|------------------------------------|-------------------------------|
| Tipo Químico | Estabilidad Química |
| Estructura Cristalina-Amorfa | Estabilidad Física |
| Contenido de Humedad | Estabilidad Microbiológica |
| Higroscopicidad | |
| Tamaño de Partícula | Propiedades de flujo |
| Estructura de la Partícula | Propiedades de Aglutinación |
| Solubilidad | Propiedades de Desintegración |
| Reactividad | Biodisponibilidad |

El tipo químico de lactosa α o β , la estructura cristalina, la presencia de lactosa amorfa, el contenido de humedad e higroscopicidad, en realidad define los aspectos funcionales importantes que ejerce como son la estabilidad física, química y microbiológica, y también otras como propiedades de flujo y aglutinamiento y biodisponibilidad de la sustancia activa incorporada.

Características de la partícula como tamaño, forma y estructura, también son importantes cuando las propiedades de flujo y aglutinamiento son de interés. La solubilidad y la reactividad o no reactividad, influyen sobre las características de desintegración de la tableta y sobre la biodisponibilidad del fármaco.

7.2. Diferentes Tipos de Lactosa

Los diferentes tipos de lactosa existentes se muestran esquemáticamente en la Figura 7.

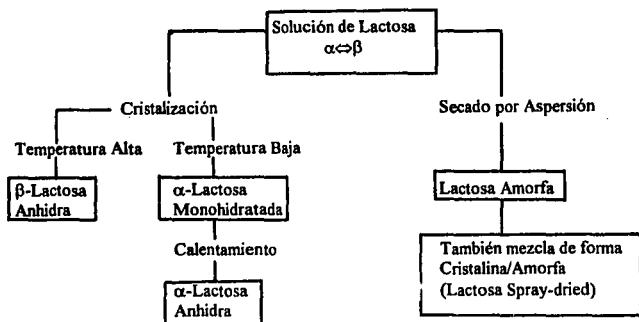


Figura 7. Diferentes tipos de lactosa

La α -lactosa monohidratada sólida se produce por cristalización a partir de una solución supersaturada a temperaturas menores de 93°C , mientras que la forma β se obtiene a temperaturas mayores de 93°C . Durante la cristalización de β -lactosa, no se incorpora agua en la estructura cristalina. La β -lactosa sólida existe por tanto solamente en la forma anhidra no higroscópica. En contraste con la α -lactosa, que existe en forma monohidratada y anhidra. La deshidratación térmica, o desecación con líquidos adecuados como metanol, de la α -lactosa monohidratada convierte los cristales a la forma anhidra. Un producto muy higroscópico, llamado α -lactosa anhidra inestable, se forma cuando cristales de α -lactosa monohidratada se calientan a temperaturas de $100\text{-}130^{\circ}\text{C}$ (35).

El tratamiento térmico arriba de 130°C resulta en un producto no higroscópico llamado α -lactosa anhidra estable (35). El secado rápido de una solución de lactosa produce lactosa amorfa. La absorción de humedad bajo condiciones atmosféricas cambia la lactosa amorfa a lactosa cristalina. La lactosa amorfa se convierte en un producto cristalino α/β estable cuando se calienta a temperaturas elevadas. La lactosa sólida existe entonces como:

- α -lactosa monohidratada
- α -lactosa anhidra inestable
- α -lactosa anhidra estable
- β -lactosa (anhidra)
- Cristales compuestos α/β
- Lactosa amorfa

7.3. Estabilidad, Humedad e Higroscopicidad

La atención se enfoca al fenómeno de captación de humedad por las tabletas (51). Es bien conocido en la práctica general y de la literatura que las propiedades de las tabletas pueden cambiar durante el almacenamiento. Sin embargo, muy poca atención se presta a las consecuencias de este comportamiento. La figura 8 muestra la captación de humedad por tabletas de α -lactosa monohidratada y β -lactosa secada por rodillos, cuando se exponen a la humedad atmosférica.

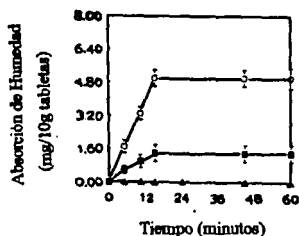


Figura 8. Captación de humedad por tabletas de α -lactosa monohidratada (●), β -lactosa secada por rodillos (○), y (▲) cuando se almacenaron sobre sílica gel (51).

Debe notarse que las tabletas no incrementan su peso cuando se almacenan sobre sílica gel, además, es interesante notar que los perfiles de captación resultaron diferentes para los dos tipos de lactosa cristalina.

Esta diferencia en comportamiento también se muestra en la figura 9 en un gráfico de cantidad de humedad absorbida en 24 horas contra el área superficial de la tableta. Parece existir una relación directa entre la captación de humedad y el área superficial inicial (determinada por el método de BET) de las tabletas determinadas inmediatamente después de su eyección o expulsión de la matriz. Estos resultados indican la adquisición de humedad por adsorción de vapor de agua sobre la superficie interna de las tabletas de lactosa.

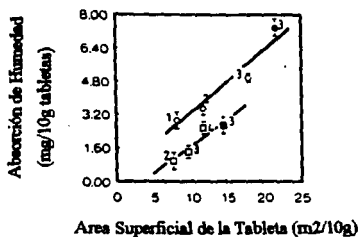


Figura 9. Relación entre la absorción de humedad y el área superficial de tabletas de α-lactosa monohidratada (○), y β-lactosa secada por rodillos (△) (51).

Sin embargo, es interesante notar que los perfiles de adsorción resultaron diferentes para los dos tipos de lactosa cristalina, α-lactosa monohidratada y β-lactosa de un secado por rodillos. Se esperaba por tanto que los cambios en dureza durante el almacenamiento resultaran diferentes para los dos tipos de lactosa evaluados.

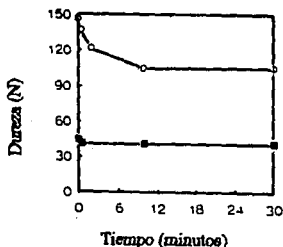


Figura 10. Perfil de dureza para tabletas de α-lactosa monohidratada (●), y β-lactosa secada por rodillos (○), cuando se expusieron a humedad atmosférica (51).

La figura 10 realmente muestra diferentes perfiles de dureza contra tiempo de almacenamiento de tabletas comprimidas a 20 kN con fracciones tamizadas (250-315 μm) de α -lactosa monohidratada y β -lactosa secada por rodillos, respectivamente, almacenadas a $20 \pm 1^\circ\text{C}$ y $45 \pm 1\%$ de humedad relativa.

Como se ve, la dureza de las tabletas disminuye rápidamente y tiende a alcanzar una meseta dentro de los 10 minutos posteriores a la compactación. Para distinguir alguna influencia del área superficial específica de las tabletas sobre la dureza, se comprimieron tabletas con diferentes fracciones de α -lactosa monohidratada y β -lactosa secada por rodillos, respectivamente, y almacenadas a humedad relativa baja (sobre sílica gel), ambiente (45% HR) y alta (70% HR) respectivamente. La dureza "inicial" de las tabletas se midió tan rápido como fue posible, en la práctica dentro de los primeros 10 segundos; se probaron tabletas adicionales después de un intervalo de 30 minutos. Los resultados se resumen en la tabla 19.

Tabla 19: Efecto de la Humedad Sobre la Dureza de Tabletadas (13 mm de diámetro) Compactadas a 20 kN con Fracciones de Malla de α -Lactosa Monohidratada y β -Lactosa Secada por Rodillos, Respectivamente (51).

| Fracción (μm) | Dureza de las Tabletadas (N) ^a | | | |
|--------------------------------------|---|--------|--------|--------|
| | A | B | C | D |
| α -Lactosa Monohidratada | | | | |
| 250 - 315 | 44(2) | 45(1) | 41(1) | 40(1) |
| 63 - 90 | 73(4) | 75(2) | 64(5) | 50(3) |
| β -Lactosa Secada por Rodillos | | | | |
| 250 - 315 | 144(8) | 134(7) | 104(6) | 100(5) |
| 63 - 90 | 154(5) | 140(6) | 100(7) | 99(7) |

A, dentro de 10 s después de la compactación; B, almacenadas por 30 min. sobre sílica gel; C, almacenadas por 30 min. a 45% HR; D, almacenadas por 30 min. a 70% HR.

^a Desviaciones estándar se dan entre paréntesis

Los resultados no muestran cambios significativos en la dureza de tabletas cuando se almacenan sobre sílica gel, pero sí una disminución en dureza para todas las tabletas cuando se exponen a 45 o 70% HR. Este resultado indica que la humedad atmosférica afecta la dureza de las tabletas de lactosa cristalina. Estos cambios en dureza respaldan la necesidad de estandarizar el tiempo entre la eyección de la tableta y la medición de la dureza. En lo concerniente al área superficial específica (BET), se recomienda suprimir el bloqueo de poros mediante la transferencia inmediata de las tabletas después de la eyección de la matriz a una atmósfera seca de nitrógeno en el transporte al aparato de adsorción de gas.

7.4. Propiedades de Disolución de la Lactosa

En la Tabla 20 se dan las solubilidades inicial y final a 25°C de diferentes tipos de lactosa. La solubilidad inicial de la lactosa anhidra es considerablemente más alta que el valor de la α -lactosa monohidratada. La modificación β tiene la solubilidad inicial más alta. La solubilidad final es la misma para todos los tipos de lactosa porque se alcanza un equilibrio entre las formas α y β después de la mutarrotación. La velocidad de disolución de la lactosa depende de la solubilidad inicial y de otros factores como el tamaño y la estructura de la partícula, y el contacto mecánico entre las partículas de lactosa y el solvente (30).

Tabla 20: Solubilidad de Lactosa a 25°C (30).

| Tipo de Lactosa | Solubilidad Inicial g lactosa/100g agua | Solubilidad Final g lactosa/100g agua |
|------------------------------------|--|--|
| α -Lactosa Monohidratada | 8.6 | 21.6 |
| α -Lactosa Anhidra | 35 | 21.6 |
| β -Lactosa | 50 | 21.6 |

7.5. Procesos de Manufactura y Propiedades de la Lactosa

La naturaleza del proceso de manufactura es un factor muy importante. La forma en que se elabore determinará el comportamiento del producto. Por tanto, es de interés revisar los diferentes procesos usados en la manufactura de la lactosa en relación con las propiedades que adquieren los diferentes tipos de lactosa por estos procesos. Los procesos de manufactura que se emplean pueden ser clasificados en:

- a) Cristalización y Refinamiento de la Lactosa a Partir del Suero. De este proceso resulta α -lactosa monohidratada. Este es el proceso de obtención de lactosa pura y los productos de este proceso se emplean también en la manufactura de otros tipos de lactosa.
- b) Secado por Aspersión de una Suspensión de Cristales de Lactosa. La lactosa spray-dried se produce mediante el secado por aspersión de una suspensión de cristales de lactosa en una solución de lactosa.
- c) Secado por Rodillos de una Solución de Lactosa. Las llamadas lactosas anhidras comercialmente disponibles son en su mayor parte producidos mediante el secado a través de rodillos de una solución de lactosa y se les debe llamar "lactosa anhidra con un alto contenido de la forma β ".
- d) Extrusión de Lactosa Monohidratada

7.5.1. Cristalización y Refinamiento de Lactosa a Partir del Suero

El suero es el líquido remanente de la leche de vaca después de extraer la grasa y la mayor parte de las proteínas de la leche. La Tabla 21 muestra la composición promedio de la leche entera (30).

Tabla 21: Composición Promedio de la Leche Entera (30).

| Componente | % |
|-----------------------|------|
| Agua | 87.5 |
| Materia Seca Total | 12.5 |
| Grasa | 3.76 |
| Materia Seca no Grasa | 8.74 |
| Proteína Caseína | 2.5 |
| Proteína de Suero | 0.8 |
| Lactosa | 4.6 |
| Minerales | 0.84 |

Esta leche contiene 4.6% de lactosa y los demás componentes son grasa, proteínas, minerales, vitaminas, etc. La leche que no se consume como productos lácteos líquidos, se destina a la elaboración de mantequilla y queso, tal como lo muestra la Figura 11. Durante la manufactura de la mantequilla se separa la grasa de la leche y el líquido remanente se conoce como leche descremada. Esta leche descremada es la materia prima para la manufactura de caseína, durante este proceso se aísla la proteína caseína de la leche descremada. El líquido remanente es llamado suero de caseína. En la elaboración de queso, se remueve la proteína caseína y la grasa de la leche entera. El líquido remanente en este proceso se llama suero de queso.

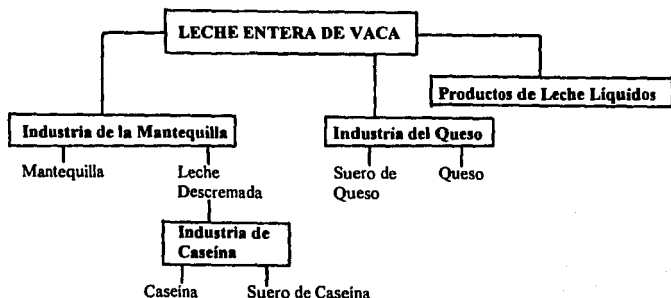


Figura 11. productos que se obtienen a partir de la leche entera de vaca (30).

Estos dos tipos de suero, suero de caseína y suero de queso, son los subproductos de la industria láctea. a pesar de que tienen un alto contenido de agua, debido a la presencia de material protéico y lactosa, poseen un valor nutritivo más o menos alto. La Tabla 22 muestra la composición de ambos tipos de suero.

Tabla 22: Composición del Suero de Caseína y del Suero de Queso

| Componente | Suero de Caseína | Suero de Queso |
|-------------------|------------------|----------------|
| Agua | 93.7% | 94.0% |
| Materia Seca | 6.3% | 6.0% |
| Proteína de Suero | 0.7% | 0.8% |
| Lactosa | 4.4% | 4.4% |
| Minerales | 1.2% | 0.8% |

El suero debe ser convertido en productos interesantes desde un punto de vista comercial, los más importantes son:

Suero en Polvo: Obtenido al eliminar totalmente el contenido de agua del suero
Suero en Polvo Desmineralizado: Se elimina toda el agua y parte de los minerales del suero.

Suero en Polvo Hidrolizado: En este producto la lactosa se divide en sus dos componentes, glucosa y galactosa, después de lo cual se elimina el agua y parte de los minerales.

Concentrado de Proteínas de Suero: Este producto es aislado del suero mediante un proceso de filtración, del cual se obtiene una concentración alta de proteínas (50-75% calculado en base seca).

Lactosa: Aislada y refinada del suero.

El proceso completo para la manufactura de lactosa a partir de suero, se clasifica en 8 etapas, que se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23: Etapas Típicas en el Proceso de Producción de Lactosa

| |
|--|
| 1. Concentración del Suero a Suero Condensado con 60% de Sólidos |
| 2. Enfriamiento y Cristalización del Suero Condensado |
| 3. Producción de Lactosa Cruda - Centrifugado - Lavado |
| 4. Refinamiento de Lactosa Cruda para Obtener Lactosa Refinada - Disolución - Filtración |
| 5. Cristalización de Lactosa Refinada |
| 6. Recolectión de Cristales de Lactosa de la Suspensión |
| 7. Secado, Tamizado y Molienda de los Cristales de Lactosa |
| 8. Empacado del Producto Final |

Si se quiere aislar la lactosa en forma sólida se tiene que *incrementar la concentración* de lactosa en el suero líquido, entonces ocurrirá una sobresaturación y se formaran cristales de lactosa. El incremento en la concentración se logra eliminando el agua del suero por medio de una evaporación.. El vapor caliente se usa como fuente de energía para la ebullición del suero. El suero condensado a una temperatura de 63°C contiene algunos cristales de lactosa, porque a una temperatura más alta se retrasa la cristalización y la sobresaturación no se observa como formación de cristales. El siguiente paso es permitir la *cristalización* de lactosa en el suero concentrado mediante el *enfriamiento* de la materia, de acuerdo a un programa de temperatura fijado cerca de 10°C. El objetivo es obtener el mayor rendimiento posible con los cristales grandes de lactosa. Cerca del 15-20% de la cantidad de lactosa presente no cristaliza pero permanece en solución. Los cristales de lactosa formados en la condensación están contaminados con materia protéica, minerales, vitaminas, etc., las cuales estaban presentes en el suero del que se partió. La siguiente etapa en el proceso de producción tiene como fin la obtención de lactosa pura con trazas de materia protéica y minerales. El primer paso es eliminar el líquido adherido a los cristales de lactosa. En este líquido se encuentran la materia protéica y los minerales, parte en solución y parte como suspensión. La separación se realiza por diferencia de pesos (*centrifugación*). La masa cristalina de la centrifuga se denomina *primer producto* y posee un contenido de 77% de materia seca, del cual 88% es lactosa. El fluido se denomina *líquido madre** y tiene un contenido de materia seca del cual 38% es lactosa y 25% es materia protéica. El líquido madre contiene una gran cantidad de material protéico y es la fuente para la elaboración de productos ricos en proteínas. El primer producto contiene hasta 12% de impurezas, las cuales se eliminan para obtener lactosa refinada. En la práctica, este proceso se lleva a cabo de la siguiente manera: El primer producto se mezcla intensamente con un líquido para lavado y después el agua de lavado y los cristales de lactosa se separan mediante decantación centrifuga. este proceso se lleva algún tiempo, en el curso del cual los cristales se limpian y el agua de lavado se ensucia. Esta es la consecuencia de un sistema de lavado en contra-corriente. Los cristales limpios obtenidos poseen un contenido de materia seca del 80%, del cual 98.5% es lactosa. Cuando este producto se seca, se obtiene la llamada *lactosa "cruda"* que se usa entre otras cosas como nutriente en la producción de penicilina. El agua de lavado ya usada y contaminada que contiene 60% de lactosa en base seca, se evapora en un segundo condensador de suero del cual se obtiene lactosa. En la producción de *lactosa farmacéutica*, la lactosa cruda tiene que purificarse. En el proceso de *purificación* se obtiene *lactosa refinada*, eliminando el último 1.5% de materia protéica y minerales. En este proceso se pretende disolver los cristales de lactosa cruda en agua, en una concentración tan alta como sea posible. En la práctica, se trata de una solución saturada al 60% de lactosa a una temperatura de 95°C. El material protéico y los minerales deben estar en forma insoluble en agua. Las impurezas de la solución de lactosa se separan por filtración.

Durante la disolución de los cristales de lactosa se adicionan algunos agentes como carbón y bentonita con ayuda de los cuales, la solución se libera del color amarillo-verde de lacto-flavina o vitamina B2, y la materia protéica es absorbida por la bentonita insoluble. El primer tratamiento de filtración de la solución se lleva a cabo en un filtro a presión, quedando el carbón, la bentonita, el acelerador del filtrado y las impurezas en el filtro mientras que la solución clara de lactosa pasa a través del filtro. Después de la primera filtración, se vuelve a adicionar carbón y acelerador de filtrado a la solución de lactosa y después se realiza una segunda filtración en un filtro pulidor. El segundo filtrado que es claro e incoloro, se enfría conforme a un programa preciso en el curso del cual se forman los cristales de lactosa. El programa de enfriamiento se ajusta si se obtiene un exceso de cristales grandes en la producción de lactosa malla 35 a 80, mientras que en la producción de lactosa malla 90 a 450 se requieren cristales pequeños. Concluido el proceso de cristalización, los cristales deben separarse de la solución acuosa. Los cristales de lactosa son 100% puros pero con un contenido de agua del 4-5%, por lo que pasan a secado. Los cristales de lactosa secos se tamizan para obtener diferentes grados (35-50-70-80-90-100-125-150-200-350 y 450). la Figura 12 muestra esquemáticamente un sistema de tamizado.

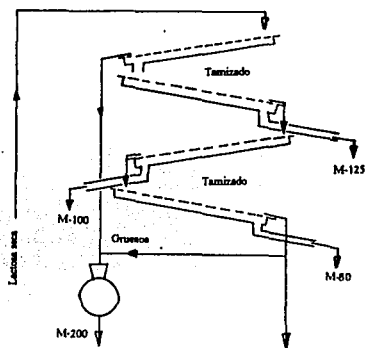


Figura 12. Esquema de un proceso de tamizado (30).

Los productos tamizados y molidos que se obtienen mediante el proceso descrito, son todos del tipo α -Lactosa monohidratada. Los productos tamizados se caracterizan por tener formas regulares en sus cristales dentro del rango de especificaciones de distribución de tamaño de partícula y tienen buenas propiedades de flujo. Los productos molidos son finos en distribución de tamaño de partícula y consisten de cristales de forma y estructura irregular como resultado del proceso de molienda.

Estos productos tienen baja fluidez pero se disuelven rápidamente porque se incrementó se área superficial y también tienen mejores propiedades de aglutinamiento en comparación a los productos tamizados.

7.5.2. Manufactura de la Lactosa Spray-Dried

La lactosa spray-dried para compresión directa se produce mediante el secado por aspersión de una suspensión de cristales de lactosa en una solución de lactosa. En esta mezcla, cerca del 15-20% de lactosa está disuelta, el resto está presente como cristales pequeños. La operación del secado por aspersión se ilustra en la Figura 13.

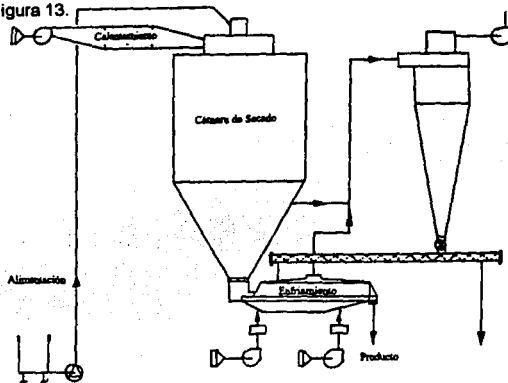


Figura 13. Operación del secado por aspersión (30)

La suspensión de lactosa se bombea a un atomizador por medio del cual la suspensión se transforma en un "spray" de gotas finas. Las gotas se ponen en contacto con aire caliente en una cámara de secado dando como resultado la formación de un polvo, que contiene principalmente pequeñas esferas. El polvo se separa del aire de secado, se enfría y se empaqa. La lactosa spray-dried obtenida consiste de partículas esféricas y algunos cristales sueltos. Las esferas están compuestas de cristales de α -lactosa monohidratada, estos cristales estuvieron presentes en la suspensión que se alimentó al secador y la lactosa amorfa es una estructura especial en la cual los cristales se encuentran juntos, unidos por una "goma" de material amorfo. La lactosa amorfa es el resultado de la rápida deshidratación de las partículas de lactosa disueltas en el líquido alimentado y es la causa de las buenas propiedades de aglutinamiento del producto. Las buenas propiedades de flujo pueden atribuirse a las partículas esféricas de lactosa (30).

7.5.3. Manufactura de Lactosa Anhidra por Secado con Rodillos

De la cristalización de lactosa a partir de una solución, a una temperatura de 94°C se obtiene la formación de lactosa anhidra que consiste principalmente de β -Lactosa. Esto puede lograrse secando por rodillos una solución de lactosa pura. La α -lactosa monohidratada grado farmacéutico se usa como material inicial en el secado por rodillos, para la obtención de lactosa anhidra con calidad óptima. La operación del secado por rodillos se muestra en la Figura 14. La solución de lactosa se alimenta entre los rodillos calentados por vapor, formando una capa sobre los rodillos. Después del secado el producto anhidro se desprende de los rodillos.

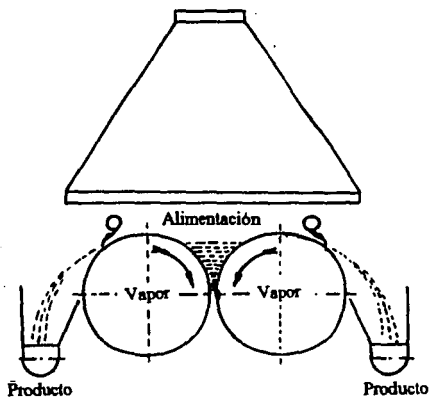


Figura 14. Operación del secado por rodillos (30)

7.5.4. Manufactura de Lactosa Anhidra por Extrusión

La extrusión es otro de los procesos usados para la elaboración de lactosa anhidra. La materia prima para este proceso es también α -lactosa monohidratada grado farmacéutico. El producto viene del extrusor normalmente con un alto contenido de β -lactosa. La operación del extrusor se ilustra en la Figura 15. Los cristales de α -lactosa monohidratada, que contienen solamente 5% de agua de hidratación, se alimentan al extrusor en el cual, se calientan muy rápido debido al calentamiento eléctrico así como por la fricción entre el tornillo rotatorio y el tambor. Los productos obtenidos a partir del secado por rodillos y extrusión se muelen y si fuera necesario se tamizan para obtener una distribución de tamaño de partícula (30).

Del proceso de secado por rodillos y del proceso de extrusión se obtiene lactosa anhidra con casi las mismas propiedades y características. Algunas características importantes de estos productos son: a) Bajo contenido de humedad (menor del 1.0% y típicamente 0.5%); b) Alto contenido de β -lactosa; c) Alta solubilidad inicial comparado con otros productos; d) Superficie rugosa en la estructura de las partículas, con una área superficial relativamente grande; e) Buena fluidez; f) Alta capacidad de aglutinamiento en compresión. Estas características, entre otras, hacen que el producto tenga buenas propiedades para su uso en compresión directa.

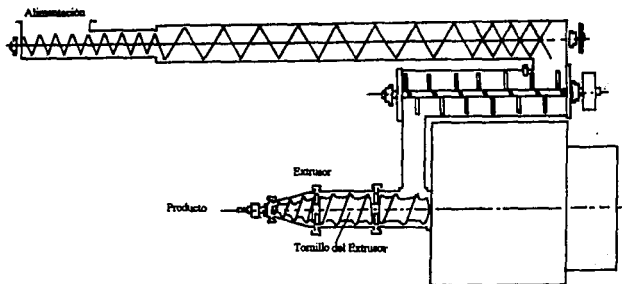


Figura 15. Operación del secado por extrusión (30).

7.6. Mecanismo de Consolidación y Compactación de Lactosa

7.6.1. Lactosa Cristalina

Todas estas propiedades diferentes pueden reducirse de manera satisfactoria a un denominador, debido a la existencia de un mecanismo coherente para la consolidación y compactación de los diferentes tipos de lactosa (69-73).

La figura 16 ilustra el impresionante incremento en la capacidad aglutinante de la α -lactosa monohidratada con la disminución del contenido de agua (34). Debe notarse que la capacidad aglutinante se incrementa mucho más a través de la desecación química de los cristales de α -lactosa monohidratada que por deshidratación térmica.

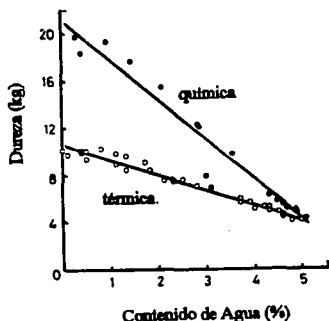


Figura 16. Efecto de la deshidratación térmica y química de α -lactosa monohidratada (34)

Esta diferencia en comportamiento va acompañada por una diferencia en la textura superficial de los productos deshidratados; los cristales químicamente deshidratados muestran una rugosidad superficial mucho más pronunciada que los cristales de lactosa deshidratada térmicamente. La figura 17 muestra el perfil de dureza de tabletas comprimidas con fracciones tamizadas de 100-125 μ m de α -lactosa monohidratada y de α -lactosa (anhidra) totalmente deshidratada, respectivamente. Los resultados indican una capacidad de aglutinación para la α -lactosa anhidra casi 4 veces mayor en comparación a los cristales de α -lactosa monohidratada correspondientes (35).

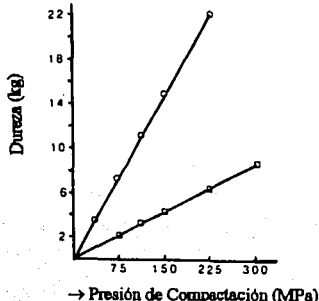


Figura 17. Perfil de dureza para α -lactosa monohidratada (□), y α -lactosa anhidra (O) (35).

En contraste a su gran diferencia en compactabilidad, los dos tipos de tabletas exhibieron porosidades casi iguales con la presión de compactación. La aplicación de la porosimetría con Mercurio, en tabletas de ambas lactosas resultó, sin embargo, en distribuciones de tamaño de poro totalmente diferentes. La figura 18 muestra poros mucho más pequeños para las tabletas comprimidas con α -lactosa anhidra en comparación con las de α -lactosa monohidratada.

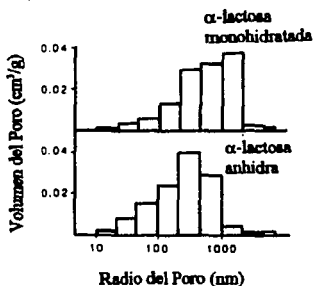


Figura 18. Distribución de volumen de poro en tabletas comprimidas con fracciones de 100-125 μm de diferentes tipos de lactosa. Presión de compactación de 113 Mpa (35).

Asumiendo poros cilíndricos, el área superficial de éstos poros en la tableta (S_m) se relacionan con el volumen del poro (δV) y el diámetro del poro (d) de acuerdo a la ecuación:

$$S_m = 4 \cdot \Sigma \delta V / d$$

Aplicando la porosimetría con mercurio el área superficial de los poros en la tableta puede calcularse a partir de el volumen de los poros con diámetro d , que son llenados con mercurio. En esta ecuación puede observarse que el área superficial de los poros de tabletas con la misma porosidad total, se incrementará con la disminución en el tamaño de los poros. La observación de poros mucho más pequeños para tabletas de α -lactosa anhidra, implica mucho mayor área superficial interna de poro para las tabletas anhidras que para las tabletas monohidratadas.

Las diferencias en superficie interna de poro entre las tabletas de α -lactosa anhidra y de α -lactosa monohidratada, respectivamente, se ilustran en la figura 19, que expresa la relación entre el área superficial interna de los poros de la tableta y la presión de compactación. Las tabletas de α -lactosa anhidra realmente exhibieron un incremento más rápido en el área superficial interna de los poros que las tabletas de α -lactosa monohidratada (35).

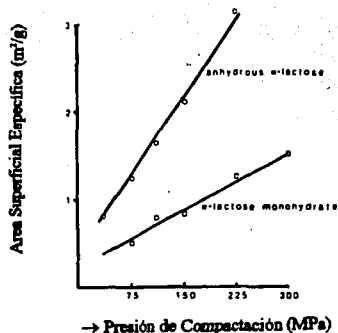


Figura 19. Área superficial específica de tabletas comprimidas con fracciones (100-125 μm) de dos diferentes tipos de lactosa cristalina, calculadas empleando porosimetría con mercurio (35).

Más interesante resulta aún la observación de una similitud entre el incremento en la dureza con la fuerza de compresión (figura 17) y el incremento en el área superficial de los poros en las tabletas con la fuerza de compresión (figura 19). Los resultados muestran claramente un incremento más rápido de la dureza y del área superficial de la lactosa anhidra en comparación con lactosa hidratada. Esta similitud indica una correlación entre el área superficial de los poros y la dureza de las tabletas.

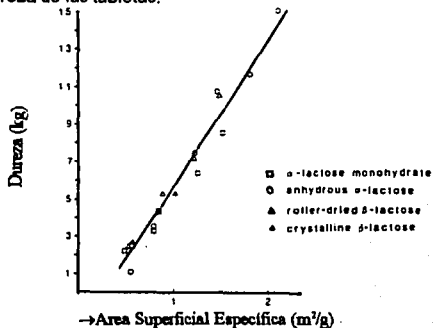


Figura 20. Relación entre el área superficial y la dureza de tabletas comprimidas con diferentes tipos de lactosa cristalina (35).

Realmente se encontró una relación única entre la dureza y el área superficial de los poros de las tabletas (figura 20). Las tabletas se comprimieron a diferentes presiones con fracciones de 100-125 μm . Como se ve, la relación resultó válida para todos los tipos de lactosa cristalina: α -lactosa monohidratada, α -lactosa anhidra, β -lactosa secada por rodillos y β -lactosa cristalina. Además (Figura 21), la relación demostró ser válida para un amplio rango de tamaño de partícula (32-400 μm) estudiados (35).

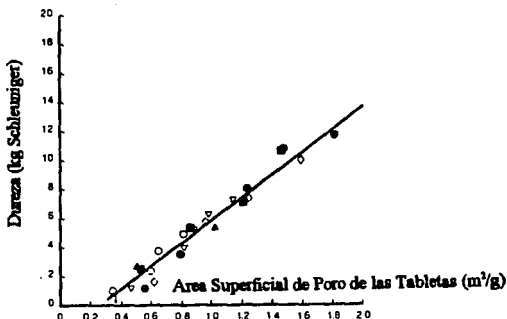


Figura 21. Relación entre el área superficial y la dureza de tabletas comprimidas con diferentes tipos de lactosa cristalina y tamaño de partícula diferentes (35).

Estos resultados llevan a la conclusión de que la presencia de agua de cristalización y la relación α/β no tienen influencia sobre las propiedades de unión de las lactosas cristalinas probadas. El mecanismo de enlace parece ser el mismo para los diferentes tipos de lactosa cristalina. La dureza de las tabletas solamente está determinada por el área superficial de los poros en la tableta, del área superficial presente inicialmente y del área superficial creada por fragmentación durante el proceso de consolidación.

La relación fue explicada recientemente por Leuenberger (36), quien presentó un modelo teórico para el cálculo de la dureza de las tabletas. Asumiendo que una tableta está formada por partículas esféricas isométricas y que la dureza de las tabletas de todos los tipos de lactosa cristalina se debe a fuerzas de dispersión de Van der Waals, actuando en los puntos de coordinación de las partículas, se obtiene una proporcionalidad entre la dureza y el área superficial específica interna de la tableta. Esta aproximación teórica permite el cálculo de números de coordinación de las partículas en una tableta y explica la única relación entre la dureza y el área superficial interna de una tableta, tal como se encontró experimentalmente para todos los tipos cristalinos de lactosa.

Debe notarse que el área superficial específica interna de una tableta es el resultado final del área superficial específica interna del polvo y del proceso de fragmentación durante la consolidación. Comprendiendo que el área específica de una tableta está relacionada directamente con su dureza, se concluye que una elevada área superficial específica del polvo a ser comprimido es una condición previa para la buena compactabilidad de un producto de lactosa cristalina. Vromans y colaboradores (1986), estudiaron el efecto del tamaño de partícula inicial sobre las propiedades aglutinantes de α -lactosa monohidratada. Observaron que la tendencia a la fragmentación disminuye con la disminución en el tamaño de partícula. Concluyen que existe una proporcionalidad entre el área superficial de enlace y el área superficial de poro determinada y por consiguiente, que la dureza de la tableta está determinada por el área superficial de enlace. Sin embargo (Figura 22), parece que para partículas extremadamente pequeñas la relación no es válida (70).

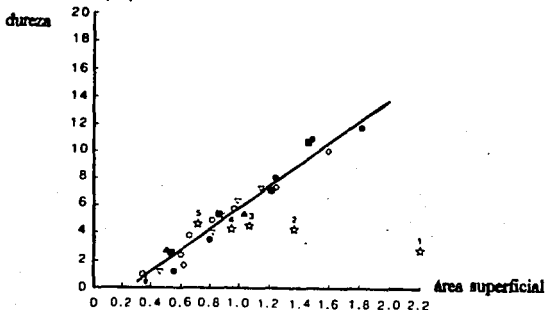


Figura 22. Relación entre la dureza de tabletas comprimidas con diferentes tipos de lactosa cristalina, a varias presiones de compactación, y el área superficial de poro. los valores de las muestras de α -lactosa monohidratada indicados con figuras, se obtuvieron de tabletas comprimidas a 75 Mpa: (☆1) 1-8 μ m, (☆2) 8-16 μ m, (☆3) 16-24 μ m, (☆4) 24-32 μ m y (☆5) 32-45 μ m.

Esto puede ser explicado porque las partículas pequeñas fragmentan solo ligeramente, la densificación de estas fracciones debe ocurrir mediante el rearrreglo de partícula y por deformación plástica y elástica respectivamente. debido al gran número de puntos de contacto dentro del lecho de polvo debe existir una gran cantidad de fricción. Esta es indudablemente la razón por la cual el espesor de las tabletas se incrementa considerablemente con la disminución en el tamaño de partícula. Debido a la pobre densificación de las partículas pequeñas, las grandes áreas superficiales de enlace potenciales disponibles no pueden entrar en un contacto lo suficientemente cercano. Entonces, la proporcionalidad entre el área superficial de poro de la tableta y el área superficial de enlace cambia con partículas pequeñas (73).

7.6.2. Características de Deformación de Monocristales de α -Lactosa Monohidratada y α -Lactosa Anhidra

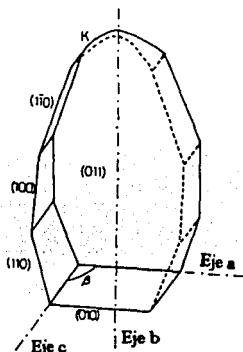
La extensión en la cual un cristal puede sufrir un particular modo de deformación depende del comportamiento mecánico inherente del material. Las propiedades mecánicas de los cristales pueden cuantificarse examinando la deformación de un cristal como resultado de una fuerza aplicada. Algunos estudios de esta naturaleza se han llevado a cabo en cristales individuales de diversos materiales farmacéuticos importantes (77).

Wong y Aulton (1987) investigaron la velocidad de crecimiento, los cambios en el hábito cristalino y cuantificaron las propiedades mecánicas de monocristales de α -lactosa monohidratada cristalizados de una solución saturada a 60°C y enfriada posteriormente a una temperatura de crecimiento de 39°C. También estudiaron el efecto de la adición de etanol (5% w/w) al líquido madre (77). La adición de etanol al líquido madre aceleró el crecimiento, tal como se determinó por el incremento en el área superficial de la cara (011) (Krevelde & Michaels 1965), tres veces. El análisis de desplazamiento mostró un aceleramiento del crecimiento en 1.3 veces para las caras (k) (Krevelde 1969) (110) (100) y en 1.4 veces para la cara (110) con la adición de etanol. Cristales de hábito tipo "G" (Herrington 1934) se obtuvieron con la adición de etanol, mientras que cristales tipo "Y" se formaron en su ausencia (77).

Empleando un microidentador modificado (Aulton et al. 1985), llevaron a cabo la cuantificación de las propiedades mecánicas sobre las caras (011) y (110), realizando dos indentaciones en cada cara de veinte cristales. Los resultados demostraron la naturaleza anisotrópica de los cristales de lactosa, los cuales pertenecen al sistema monoclinico con un sólo plano de simetría. Las diferencias en las propiedades mecánicas observadas para las diferentes caras del cristal son el resultado de diferencias en la orientación de los planos cristalinos. La indentación en la cara (011) involucra la compresión de planos cristalinos, mientras que el deslizamiento de estos planos ocurre para la cara (110). El aumento en la velocidad de crecimiento introduce un mayor número de dislocaciones. Esto promueve una fácil deformación que puede resultar en la disminución de la dureza (resistencia) mecánica observada para la cara (011). El incremento en la cara (110) puede ser la consecuencia del "Jamming" (agolpamiento, atascamiento) de la dislocación (desarticulación) (77). La Figura 23 define los índices de Miller para los cristales de α -lactosa.

Wong, Wright y Aulton (1988) compararon las características de deformación de monocristales de α -lactosa monohidratada y α -lactosa anhidra. Los monocristales de α -lactosa monohidratada se cultivaron (desarrollaron) a partir de una solución supersaturada en agar gel, y la forma anhidra se preparó mediante el reflujo de los cristales monohidratados en metanol anhidro (78).

Las características de compresión de los cristales individuales se evaluaron en dos formas, mediante una prueba de indentación y usando un equipo para la compresión de cristales individuales. Los resultados mostraron que los cristales de α -lactosa monohidratada son más resistentes, elásticos y la compresión provoca la propagación de grandes fracturas que resultan en el rompimiento del cristal en fragmentos grandes y pequeños.



La Figura 23. Cristal de α -lactosa monohidratada mostrando los índices de Miller (78).

Por el contrario, la forma anhidra es mucho más suave, menos elástica y más débil. Se deforma mediante un rompimiento gradual localizado en los puntos de contacto del cristal sin grandes fracturas internas ni "flaking" (formación de hojuelas) (78). Estas observaciones no sugieren que los cristales anhidros sean más dúctiles que los monohidratados. Este término "infiere" una capacidad para sufrir flujo plástico y los cristales anhidros no sufren flujo plástico. Las evidencias indican que la forma anhidra también es muy frágil, pero sufre fractura de una manera más rápida y con menor estrés que la forma monohidratada (78). Los datos de indentación muestran que la naturaleza anisotrópica de las propiedades mecánicas de la forma monohidratada está relacionada fundamentalmente a la orientación de planos cristalinos. En la forma anhidra, esta anisotropía se reduce en gran medida. Parece que durante el proceso de deshidratación, la remoción del agua de cristalización resulta en la destrucción parcial del orden cristalino. Esta destrucción (desorganización o rompimiento) puede explicar la diferencia en el grado y naturaleza del mecanismo de fragmentación de los dos tipos de cristales (81).

El trabajo de estos autores proporcionó la confirmación visual y cuantitativa de las características de compresión de estos dos tipos de lactosa observadas por Bolhuis y Lerk, quienes observaron propiedades de compresión superiores para la forma anhidra y las relacionaron con un incremento en la fragmentabilidad de la forma anhidra, tal como se evidenció por el aumento en el área superficial específica de estos materiales durante la compresión de tabletas. El trabajo de Wong et al. (77, 78), muestra que dicha suposición es correcta.

Wong, Waring y Wright (1991), estudiaron la deformación en compresión de cristales individuales de α -lactosa mediante resistencia mecánica y análisis de emisión acústica. Los resultados revelaron diferencias en la actividad acústica de los dos tipos de lactosa y se explicaron en términos de estructura interna de los cristales de lactosa. El cristal anhidro es un agregado de pequeños fragmentos de cristal, que se encuentran unidos libremente. El proceso de deshidratación resulta en la fragmentación extensiva, transformando al cristal monohidratado individual en una partícula policristalina, a la vez que mantiene su forma externa original (79). Lerk (1984) ilustró esta observación con fotografías de microscopía electrónica de barrido (SEM), de una sección de cristal monohidratado parcialmente deshidratado. La fotografía de SEM reveló una cubierta monohidratada con textura superficial lisa rodeada de agregados libres de fragmentos cristalinos de α -lactosa anhidra (79).

Durante la ruptura (deformación por compresión) de los cristales anhidros, la deformación probablemente ocurre por coalescencia y rearrreglo de los fragmentos cristalinos mediante el deslizamiento de unos cristales sobre otros. Este proceso es seguido por el desmoronamiento de los materiales durante lo cual los fragmentos desplazados se desprenden del resto del cristal sin sufrir ninguna propagación de fractura ellos mismos y al final, el colapso completo y total de los cristales anhidros.

Por lo tanto, los cristales anhidros mostrarán una falta de fracturas, con relativamente pocas fracturas mayores, de aquí la baja actividad acústica observada. Esto también explica las pequeñas diferencias en la actividad acústica monitoreada para cristales de diferente tamaño, ya que la mayoría de las fracturas ocurren durante el proceso de deshidratación. Por lo tanto, no se crean nuevas fracturas, o se forman relativamente pocas durante la deformación de estos cristales. De hecho, la única actividad acústica significativa para la forma anhidra fue detectada en la fase final como el colapso del cristal (79). Por el contrario, los cristales monohidratados exhibieron el "spalling" de las fracturas durante la deformación. La naturaleza propagativa de la fractura emitió señales acústicas de gran amplitud que se acoplan a la gran incidencia de fracturas registradas con elevadas cuentas acústicas y energía acústica emitida por los cristales de α -lactosa monohidratada. Cristales más grandes sufrieron más (mayor) "spalling" de las fracturas en comparación a cristales de menor tamaño antes del colapso final, en consecuencia se detectó mayor actividad acústica (79).

7.6.3. Lactosa Amorfa

Las propiedades de consolidación y compactación de lactosa amorfa difieren de las lactosas cristalinas (69). La lactosa amorfa es inestable cuando se expone a condiciones atmosféricas; el grado de captación de agua depende de la humedad relativa y de la temperatura. La figura 24 muestra el contenido de humedad de equilibrio a 20°C en función de la humedad relativa, para lactosa completamente amorfa y para lactosa spray-dried comercialmente disponible que contiene 15% de lactosa amorfa. Con el incremento en la humedad relativa, la lactosa amorfa capta humedad hasta cerca de 9%. Enseguida, cristaliza bajo la pérdida de agua. La parte- α de la lactosa amorfa se convierte en α -lactosa monohidratada cristalina, mientras que la parte- β de la lactosa amorfa se transfiere a β -lactosa (anhidra) cristalina. El contenido final de agua consecuentemente está determinado por la cantidad de α -lactosa presente en el producto amorfo original.

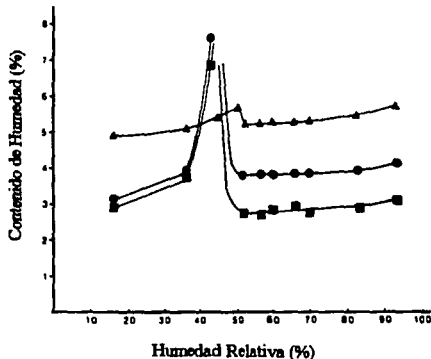


Figura 24. Contenido de humedad de lactosa spray dried (▲), lactosa amorfa (●) con una relación $\alpha/\beta = 70/30$ y lactosa amorfa (■) con una relación $\alpha/\beta = 50/50$ (69).

La compactabilidad de la lactosa completamente amorfa se encontró fuertemente dependiente del contenido de humedad del producto. Esto se ilustra en la figura 25 para tabletas comprimidas a 75 Mpa. Las tabletas mostraron aumento en la dureza con respecto al incremento en el contenido de agua, pero una disminución en el espesor. Los resultados sugieren un incremento en la compactabilidad, causado por un incremento en la consolidación de lactosa amorfa conforme aumenta el contenido de agua. Sin embargo, determinaciones porosimétricas con mercurio no mostraron cambios significativos en el área superficial de los poros, pero sí un fuerte incremento en la dureza de las tabletas con respecto al incremento en la presión de compactación (ver tabla 24)

Este resultado difiere con la validez de una relación entre el área superficial interna y la dureza de las tabletas comprimidas con cualquier tipo de lactosa cristalina. El fenómeno, tal como se encontró para tabletas de lactosa amorfa, de no incremento en el área superficial de la tableta con respecto al incremento en la presión de compactación, indica deformación plástica de lactosa completamente amorfa bajo compresión.

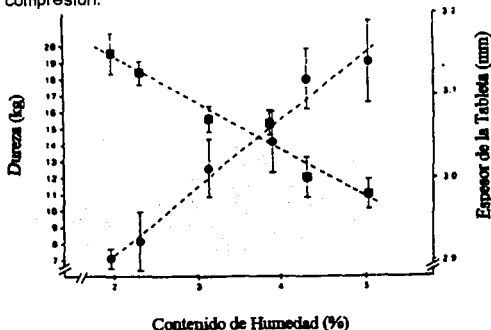


Figura 25. Dureza (●) y espesor (■) de los compactos de lactosa amorfa obtenidos con una presión de compactación de 75 Mpa (tabletas de 13 mm de diámetro) (69).

TABLA 24: Área Superficial Específica y Dureza de Tabletillas de Lactosa Amorfa (69).

| Presión de Compactación (MPa) | Volumen de Poro (cm ³ /g) | Área Superficial Específica (m ² /g) | Dureza (kg) |
|-------------------------------|--------------------------------------|---|-------------|
| 38 | 0.195 | 0.53 | < 1 |
| 57 | 0.180 | 0.64 | 6.9 |
| 76 | 0.157 | 0.66 | 10.9 |
| 95 | 0.155 | 0.55 | 17.3 |
| 114 | 0.095 | 0.61 | 20 |
| 152 | 0.060 | 0.56 | < 20 |
| 228 | 0.030 | 0.54 | >> 20 |

En la tabla 25 se muestran las áreas superficiales de las tabletas, determinadas mediante porosimetría con mercurio, y la dureza de las tabletas obtenidas a diferentes presiones de compactación. Los datos muestran claramente para Avicel® una área superficial de poro en la tableta casi constante, pero un fuerte incremento en la dureza de las tabletas con respecto a la presión de compactación. Este resultado es consistente con el generalmente aceptado comportamiento de flujo plástico bajo presión de la celulosa microcristalina (35).

Tabla 25: Dureza y Area Superficial Especifica de Tabletas (13 mm de diámetro) de Celulosa Microcristalina y Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado (35).

| Presión de Compactación (MPa) | Volumen de Poro (cm ³ /g) | Dureza (kg) | Area Superficial Especifica (m ² /g) |
|---|--------------------------------------|-------------|---|
| Celulosa Microcristalina | | | |
| 7.5 | 0.663 | 4.7 | 1.21 |
| 19.0 | 0.529 | 13.4 | 1.37 |
| 37.5 | 0.290 | 26 | 1.31 |
| Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado | | | |
| 37.5 | 0.221 | 1.1 | 0.66 |
| 75 | 0.168 | 2.2 | 0.88 |
| 150 | 0.135 | 4.3 | 1.10 |
| 225 | 0.116 | 6.2 | 1.26 |
| 300 | 0.104 | 8.5 | 1.65 |

El fosfato dibásico de calcio dihidratado, por el contrario, se sabe que consolida por fractura (fragmentación). Este material realmente mostró un incremento en el área superficial específica de poro con aumento en la dureza de las tabletas. En conclusión, la fragmentación es el mecanismo de consolidación predominante para el fosfato dibásico de calcio dihidratado y para todas las lactosas cristalinas. En contraste, la celulosa microcristalina y la lactosa amorfa consolidan más por deformación plástica que por fragmentación de partícula.

7.6.4. Lactosa Spray Dried

La denominada lactosa spray dried es producida mediante el secado por aspersión de una suspensión de α -lactosa monohidratada en una solución de lactosa. Como resultado, el producto está constituido de cristales primarios de α -lactosa monohidratada unidos por lactosa amorfa en aglomerados esféricos. La lactosa spray dried comercialmente disponible contiene solamente alrededor de 15% de lactosa amorfa. El otro 85% consiste de cristales de α -lactosa monohidratada (35).

Conociendo la diferencia en el comportamiento de consolidación entre lactosa cristalina y amorfa, se espera que las propiedades aglutinantes de la lactosa spray dried difieran de las de un producto totalmente cristalino (69).

La figura 26 muestra una comparación de dureza de tabletas comprimidas con una fracción tamizada de cristales libres de α -lactosa monohidratada y tabletas comprimidas con la misma fracción "trabajada" con 15% de lactosa amorfa. Realmente se observa un fuerte incremento en compactabilidad para el producto secado por aspersión (69).

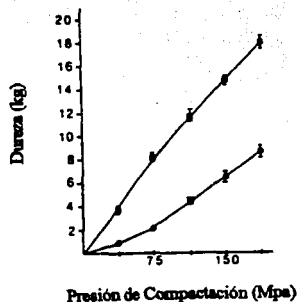


Figura 26. Perfil de dureza para α -lactosa monohidratada (●) y lactosa spray dried (69).

Se realizó la correlación entre la dureza y el área superficial de poro de las tabletas. Los resultados se ilustran en la figura 27.

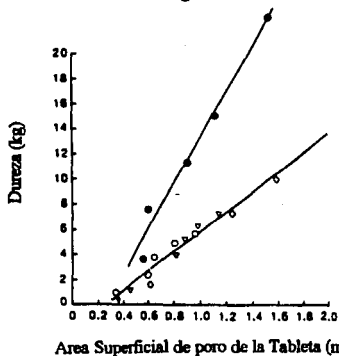


Figura 27. Relación entre la dureza y el área superficial de tabletas comprimidas con diferentes fracciones de α -lactosa monohidratada (símbolos claros), y para lactosa spray dried (símbolos oscuros) (69).

Como se esperaba, los datos para las muestras de lactosa spray-dried no se ajustan a la única relación encontrada para todas las fracciones de lactosa cristalina.

Las tabletas de lactosa spray dried con 15% de lactosa amorfa, exhibieron casi la misma área superficial de poro en la tableta, en comparación con las tabletas compactadas a la misma presión de compactación a partir de la referida α -lactosa monohidratada, pero mostraron durezas mucho mayores. Con base en los resultados anteriores se puede asumir, que el número de puntos de enlace aumentará con el incremento en la fragmentación de los cristales de α -lactosa monohidratada bajo compresión. Adicionalmente, la superficie de enlace se incrementará en los puntos de unión debido a la deformación plástica de la lactosa amorfa presente. Fragmentación y deformación plástica resultarán consecuentemente en un aumento en la capacidad aglutinante de la lactosa spray dried en comparación a los correspondientes cristales de α -lactosa monohidratada solamente (35). Esta conclusión va de acuerdo con la teoría de Leuenberger(36) mencionada antes. Cálculos de los números de coordinación para tabletas de lactosa spray dried verdaderamente resultan en valores que indican el fenómeno de deformación plástica bajo compresión.

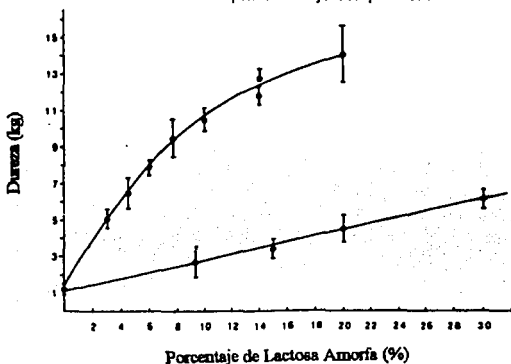


Figura 28. Efecto de la lactosa amorfa presente en una mezcla física con fosfato dibásico de calcio dihidratado (▲), y un producto spray dried (●) (35).

La figura 28 muestra la relación entre la dureza y cantidad de lactosa amorfa presente junto al fosfato dicálcico dihidratado. Los resultados muestran que la mezcla física de fosfato dicálcico dihidratado con lactosa amorfa solo incrementa ligeramente la dureza con el aumento en el contenido de lactosa amorfa. Los productos spray dried exhibieron, sin embargo, un drástico incremento en la capacidad de aglutinante con el aumento en la cantidad de lactosa amorfa. El "aplanamiento" del perfil de dureza contra porcentaje de lactosa amorfa indica saturación de la superficie de las partículas primarias de fosfato dibásico de calcio dihidratado con lactosa vitrea (35).

Estos resultados indican la posibilidad de incrementar la compactabilidad de un excipiente fijando una capa enlazada de un material que deforma plásticamente sobre la superficie de las partículas primarias.

7.6.5. Consolidación y Compactación de Mezclas de Lactosa

Se han desarrollado estudios con estrechas fracciones de malla de diferentes excipientes. Sin embargo, los excipientes para compresión directa comercialmente disponibles muestran un amplio rango de diámetros de partícula. El estudio sobre la consolidación y compactación de lactosa por ello ha sido extendido al estudio de mezclas binarias (48, 49, 50). Para comenzar, mezclas binarias de las mismas fracciones de tamaño de partícula de cuatro tipos diferentes de lactosa cristalina se comprimieron en tabletas y se probaron en cuanto a dureza y área superficial específica (48).

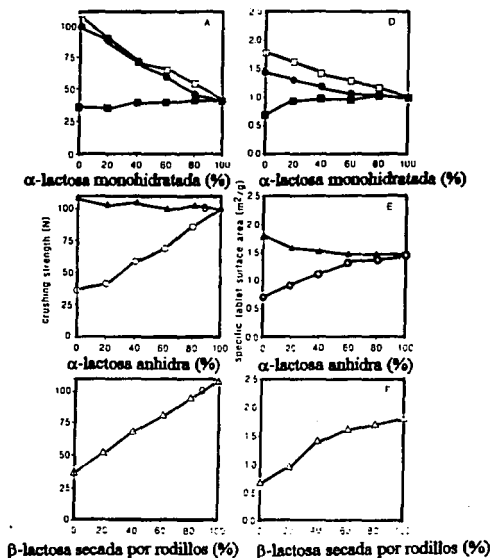


Figura 29. Mezclas binarias de la misma fracción de tamaño de partícula de diferentes lactosas cristalinas (48).

La figura 29 ilustra los perfiles de dureza y área superficial específica de las tabletas contra la composición de seis diferentes mezclas binarias. Los perfiles muestran para todas las mezclas y tanto para la dureza como para el área superficial específica de las tabletas, una relación casi lineal con respecto a la composición de la mezcla. Este resultado implica no-interacción entre los diferentes tipos de lactosa en lo concerniente a la consolidación y compactación, cuando se comprimen mezclas binarias de la misma fracción de tamaño de partícula. Esta conclusión está respaldada por el gráfico de dureza contra el área superficial específica de todas las tabletas probadas (figura 30). Como se ve, todos los datos de la figura 29 se ajustan a la única relación entre la dureza y el área superficial específica de las tabletas.

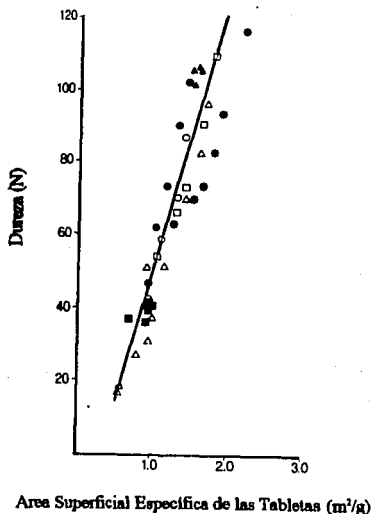


Figura 30. Relación entre el área superficial específica y la dureza de tabletas comprimidas a partir de mezclas binarias de la misma fracción de tamaño de partícula de diferentes lactosas cristalinas (48)

Se concluye por ello que mezclas binarias de las mismas fracciones de tamaño de partícula de diferentes tipos de lactosa cristalina no exhiben interacción entre los componentes durante la consolidación y compactación (48).

Por otra parte, se encontró interacción entre los componentes en la compresión de diferentes fracciones de tamaño de partícula de cada uno de los cuatro tipos de lactosa (49).

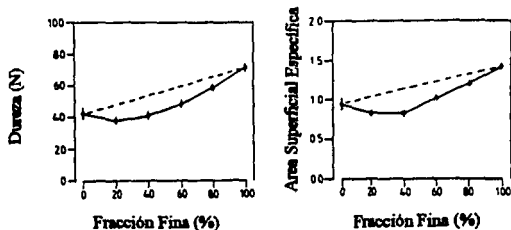


Figura 31. Mezclas binarias de una fracción gruesa (250-315 μm) con una fina (32-45 μm), de α -lactosa monohidratada (49).

La figura 31 muestra los perfiles de dureza y área superficial específica de las tabletas comprimidas a partir de mezclas de fracciones gruesas (250-315 μm) y finas (32-45 μm) de α -lactosa monohidratada, contra el porcentaje en peso de fracción fina. Como se ve, las tabletas comprimidas a partir de las mezclas exhiben durezas menores en comparación a los valores obtenidos por interpolación lineal de la dureza de tabletas comprimidas a partir de las fracciones individuales. Se observa una desviación similar de la linealidad en el perfil de área superficial específica contra la composición de las mezclas. La disminución de área superficial de las tabletas comprimidas a partir de las mezclas indica disminución de la fragmentación bajo compresión (49). Esto es evidente en los perfiles de volumen específico del polvo y de la tableta contra el porcentaje de fracción fina en la mezcla (figura 32).

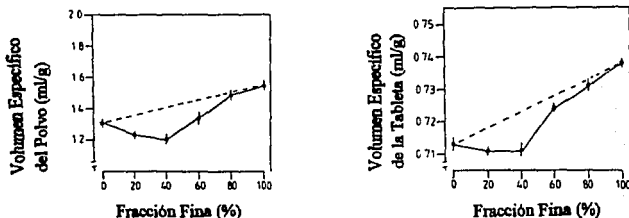


Figura 32. Volumen específico del polvo y tabletas de α -lactosa monohidratada en función del % de fracción fina en la mezcla (49).

Los perfiles muestran disminución de los volúmenes específicos que corresponden a una disminución de porosidad de las mezclas de polvo y de las tabletas comprimidas a partir de las mezclas. La disminución del volumen de los polvos y el aumento de densidad son debidos a percolación de pequeñas partículas al interior de espacios entre partículas "gruesas". Así, el empaque de pequeñas partículas entre partículas "gruesas", y lo contrario, partículas gruesas entre partículas finas, disminuye el potencial de fragmentación de las partículas en el sistema. Conociendo de la literatura que la densidad compactada de un lecho de polvo se incrementa con la relación entre partículas grandes y pequeñas, es de esperarse que la dureza de tabletas comprimidas a partir de mezclas de partículas gruesas y finas disminuya con el aumento en la relación de diámetro (49). Esto realmente se muestra con los resultados presentados en la figura 33. La dureza de las tabletas está expresada por razones de comparación, como la desviación relativa de los valores lineales interpolados de dureza de tabletas comprimidas con las fracciones individuales correspondientes. Se observa, que las máximas desviaciones de la linealidad se encuentran con el 40% de fracción fina en las mezclas

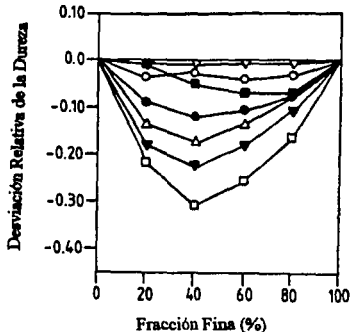


Figura 33. Mezclas binarias de una fracción gruesa (250-315 μm) con una cada vez mas fina [desde 200 μm (\blacktriangledown), hasta 32 μm (\square)], de α -lactosa monohidratada (49).

Los resultados obtenidos mostraron para los tipos cristalinos, α -lactosa monohidratada y β -lactosa cristalina, dureza y área superficial específica menores en más del 30%, en comparación a los valores calculados por interpolación lineal de los datos obtenidos para las fracciones individuales correspondientes, cuando se comprimen a partir de una mezcla con 60% de gruesos (250-315 μm) y 40% de finos (30-45 μm). Desviaciones mucho más pequeñas de los valores interpolados fueron encontradas para los tipos granulares, β -lactosa de un secado por rodillos y α -lactosa anhidra (49).

La β -Lactosa roller dried se fabrica, como se mencionó antes, por cristalización rápida de una solución de lactosa sobre dos rodillos calentados con vapor, excediendo una temperatura de 93°C. Después del secado, el producto anhidro se raspa de los rodillos, se muele y se tamiza, dando como resultado un producto "granular", consistente de agregados de muchos cristales pequeños. Un producto tipo "granular" también se obtiene por deshidratación térmica de α -lactosa monohidratada, produciendo α -lactosa anhidra. El producto original, α -lactosa monohidratada es, por el contrario, no-granular y se produce, al igual que la β -lactosa cristalina, mediante cristalización lenta. Los tipos granulares difieren en morfología de partícula de los tipos no-granulares (50). La tabla 26 muestra que los tipos granulares, β -lactosa cristalina y α -lactosa anhidra, exhiben mucho mayores áreas superficiales específicas de los polvos que los tipos no granulares, β -lactosa cristalina y α -lactosa monohidratada.

Tabla 26: Grado de Fragmentación de Partícula de una Fracción Gruesa (250 - 315 μm) y una Fracción Fina (32 - 45 μm) de Cuatro Tipos Cristalinos de Lactosa y Compactación en Tabletas (13 mm) a una Fuerza de Compresión de 10 kN (50).

| Lactosa | Sp (m^2/g) | St (m^2/g) | (St - Sp)/Sp |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------|
| β -Lactosa Roller Dried | | | |
| Gruesa | 0.17 | 1.15 | 5.8 |
| Fina | 0.38 | 1.46 | 2.8 |
| α -Lactosa Anhidra | | | |
| Gruesa | 0.21 | 1.31 | 5.2 |
| Fina | 0.62 | 1.93 | 2.1 |
| β -Lactosa Cristalina | | | |
| Gruesa | 0.06 | 0.65 | 9.8 |
| Fina | 0.17 | 0.95 | 4.6 |
| α -Lactosa Monohidratada | | | |
| Gruesa | 0.07 | 0.74 | 9.6 |
| Fina | 0.18 | 1.05 | 4.8 |

Sp = Área Superficial Específica del Polvo

St = Área Superficial Específica de la Tableta

(St - Sp)/Sp = Grado de Fragmentación

Además, los tipos granulares demostraron menor fragmentación durante la consolidación, donde el grado de fragmentación (St - Sp)/Sp está expresado como el incremento relativo en área superficial cuando se comprime un polvo con una área superficial Sp en tabletas con una área superficial St. Tomando en cuenta que los tipos granulares de lactosa exhiben mucho mayor capacidad aglutinante que los tipos no granulares, es evidente que los mayores potenciales de compactabilidad son causados más por las altas áreas superficiales específicas de los polvos que por el menor grado de fragmentación de los tipos granulares de lactosa (50).

7.6.6. Efecto de la Granulación Seca Sobre la Consolidación y Compactación de Lactosa

La formulación de tabletas frecuentemente involucra la preparación de granulaciones a través de granulación seca, pero en su mayoría por granulación húmeda. El propósito principal de la granulación es mejorar la fluidez aumentando el tamaño de partícula, aunque se sabe que la granulación puede afectar las propiedades de los polvos (mezclas) con respecto a la consolidación y compactación. Relativamente pocos estudios, en comparación al gran número de estudios en compresión directa, han sido desarrollados concernientes a la relación entre las propiedades primarias de los polvos, las características de la granulación y las propiedades de las tabletas finales (52)

Tabla 27: Dureza y Porosidad de "Slugs" Compactados con una Fracción Gruesa (250-300 μm) y una Fracción Fina (< 63 μm), respectivamente, de α -Lactosa Monohidratada y de Tabletadas Compactadas con Gránulos (212-425 μm) Preparados A Partir de los "Slugs" (52).

| Fracción (μm) | | Cf (kN) | Cs (N) | ϵ |
|--|---|------------|-----------|------------|
| α-Lactosa Monohidratada | | | | |
| <u>Slugs</u> | | | | |
| 250-300 | A | 5 | 6(1) | 0.23 |
| | B | 20 | 40(2) | 0.12 |
| | C | 40 | 65(9) | 0.08 |
| < 63 | D | 5 | 5(1) | 0.25 |
| | E | 40 | 100(9) | 0.10 |
| <u>Tabletas</u> | | | | |
| A partir de: | A | 20 | 32(1) | 0.12 |
| | B | 20 | 35(4) | 0.13 |
| | C | 20 | 33(6) | 0.13 |
| | D | 20 | 44(2) | 0.15 |
| | E | 20 | 45(4) | 0.15 |

Cf, Fuerza de Compactación; Cs, Dureza; ϵ , Porosidad

La tabla 27 enlista el efecto de la granulación seca, "Slugging", sobre la compresibilidad y compactabilidad de α -Lactosa monohidratada. Una fracción de malla gruesa (250-300 μm) y una fracción fina (< 63 μm) de α -lactosa monohidratada no granulada se comprimieron con diferentes fuerzas en "slugs" de 13 mm y se analizaron en cuanto a dureza y porosidad. Estos "slugs" subsecuentemente se rompieron y se tamizaron para obtener una fracción gruesa (212-425 μm) de gránulos, que se comprimieron a 20 kN en tabletas de 13 mm, y se analizaron nuevamente en cuanto a dureza y porosidad. Los resultados muestran para los "slugs" comprimidos a partir de los polvos no granulados, como se esperaba, aumento en la dureza y disminución en porosidad con el incremento en la fuerza de compactación (52).

La compactación de los granulados producidos a partir de los diferentes "slugs" resultó, inesperadamente, en tabletas con casi la misma dureza y porosidad. Esto implica que la dureza y porosidad de los gránulos parece casi no tener efecto sobre la dureza y porosidad de las tabletas comprimidas a partir de dichos gránulos. Además, se obtuvo casi la misma dureza y porosidad para los "slugs" y tabletas comprimidos con la misma fuerza de compactación (20 kN) a partir de polvo no granulado y de gránulos, respectivamente. Analizando las áreas superficiales específicas de los poros en las tabletas, el "slugging" evidentemente resulta en un incremento en área superficial pero no en la dureza de las tabletas comprimidas a partir de estos "slugs". Esto se ilustra en la figura 34 para α -Lactosa monohidratada y β -lactosa de un secado por rodillos.

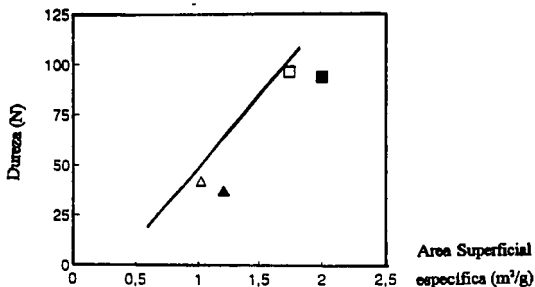


Figura 34. Relación entre el área superficial específica y la dureza de tabletas comprimidas con lactosa no-granulada (símbolos claros), y granulada en seco (símbolos oscuros) (50).

El gráfico muestra el perfil de dureza contra el área superficial específica de los poros en las tabletas comprimidas primero en "slugs" a partir de polvo no granulado y enseguida en tabletas a partir de los granulados (slugs). El aumento en el área superficial de las tabletas comprimidas a partir de los "slugs" aparentemente no contribuye a un incremento en unión. Este resultado indica diferencias en los mecanismos de consolidación entre lactosa cristalina no-granulada y lactosa granulada, y respalda nuevamente que la granulación seca parece tener poco efecto sobre la compactabilidad de lactosa cristalina. La fuerza de unión se mostró más afectada por el tamaño de los gránulos a ser comprimidos (ver Tabla 28). El incremento en el tamaño de los gránulos resulta en la disminución de dureza de las tabletas comprimidas a partir de gránulos preparados por "slugging" de α -Lactosa monohidratada y β -lactosa de un secado por rodillos, respectivamente. Parece existir una relación entre la compactabilidad y el tamaño de los gránulos a comprimir. Enseguida, puede pensarse que diferencias en el tamaño de gránulo pueden resultar en compresión, en diferencias en la distribución de tamaño de poro en las tabletas (50).

Tabla 28: Área Superficial Específica Determinada por Permeatría, Calculada con la Densidad del Gránulo, y la Dureza de Tabletas (13 mm) Compactadas con 5 kN A Partir de Fracciones de Gránulos Preparados con "Slugs" (40 kN) de α -Lactosa Monohidratada y β -Lactosa Secada por Rodillos, Respectivamente.

| Fración (μm) | Sv_g (m^2/g) | Cs (N) |
|---|----------------------------------|--------|
| α-Lactosa monohidratada | | |
| 63 - 106 | 0.44 | 11 |
| 106 - 212 | 0.41 | 10 |
| 212 - 425 | 0.39 | 6 |
| 425 - 850 | 0.31 | 6 |
| 850 - 1400 | 0.23 | 5 |
| β-Lactosa Secada por Rodillos | | |
| 63 - 106 | 0.62 | 26 |
| 106 - 212 | 0.33 | 20 |
| 212 - 425 | 0.26 | 16 |
| 425 - 850 | 0.18 | 18 |
| 850 - 1400 | 0.10 | 16 |

Determinaciones con porosimetría de mercurio de la distribución de tamaño de poro en tabletas compactadas a 5 kN con fracciones gruesas (212-425 μm) y finas (63-106 μm) de gránulos preparados con "slugs" de 5 kN de β -Lactosa de un secado por rodillos, realmente mostraron poros más finos en las tabletas comprimidas con las fracciones de gránulos más finas. Es obvio que la disminución en el tamaño de gránulo resultará en tabletas con estructuras de poro más finas y durezas más altas. Esto sugiere una relación entre la dureza y la distribución de tamaño de poro. Sin embargo, se encontraron diferentes distribuciones de tamaño de poro para tabletas con igual dureza (con la misma dureza), compactadas a partir de gránulos (212-425 μm), preparados con "slugs" de 5 kN y 40 kN de β -Lactosa de un secado por rodillos, respectivamente (figura 35).

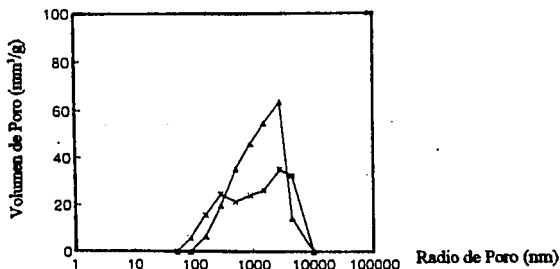


Figura 35. Distribución de tamaño de poro en tabletas de igual dureza comprimidas con β -lactosa granulada en seco (50).

La distribución de tamaño de poro demuestra un sistema dual de poro intra- e inter-granular que se mantiene en las tabletas comprimidas con "slugs" de 40 kN, pero que se pierde en las tabletas comprimidas con "slugs" de 5 kN. Obviamente, las propiedades estructurales de los gránulos influyen la estructura de poro de la tableta, aunque no se muestra relación directa entre la distribución de tamaño de poro y la dureza de la tableta. No obstante, cuando se grafica la dureza de las tabletas contra el diámetro promedio de poro en el interior de las tabletas, la disminución en dureza de las tabletas correlaciona con el incremento en el diámetro de los poros. figura 36.

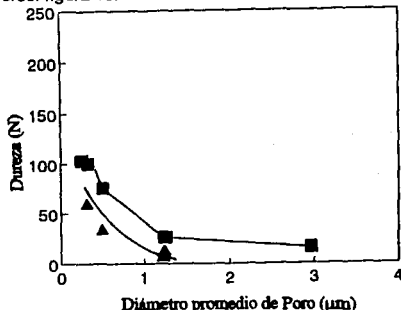


Figura 36. Tabletts comprimidas con α -lactosa monohidratada (▲), y β -lactosa (■), granuladas en seco (50).

Además, se muestra que dos diferentes tipos de lactosa exhiben diferente curso (progreso) entre la dureza y el diámetro promedio de poro.

Considerando los resultados discutidos, parece que la compactabilidad de los gránulos preparados mediante granulación seca, o "slugging", de lactosa cristalina, no se ve afectada ni por la dureza ni por la porosidad de los "slugs", pero está principalmente determinada por las propiedades del polvo de lactosa, el tamaño de los gránulos y la (fuerza) de compactación. Las diferencias en la estructura de los gránulos, como la porosidad y dureza, son eliminadas durante la compactación y no afectan la compactabilidad de las partículas de gránulo. Las partículas de gránulo parecen mantener su integridad en alguna extensión durante la compresión. Sin embargo, la consolidación de los gránulos involucra cambios de porosidad intra- e inter-granular. La porosimetría con mercurio revela que el sistema total de poro determina la dureza de la tableta. Se sugiere que las diferencias observadas en compactabilidad entre los gránulos de α -lactosa monohidratada y β -lactosa secada por rodillos son debidas a diferencias en la estructura granular interna (50).

7.7. Un Modelo de Matriz Coherente para la Sensibilidad al Estearato de Magnesio

Los lubricantes, en particular el estearato de magnesio, son notorios por sus efectos negativos sobre la dureza de las tabletas (35).

El estearato de magnesio interfiere la unión debido a la formación de una película de lubricante alrededor de sólidos particulados durante el proceso de mezclado seco. Es generalmente aceptado que partículas que fragmentan, son menos sensibles o incluso insensibles al estearato de magnesio, en comparación a sólidos que deforman plásticamente como el cloruro de sodio y almidón (35).

Esto se atribuye a la creación de superficies de excipiente libres de estearato de magnesio a través del proceso de fragmentación durante la consolidación de la masa particulada. La sensibilidad al estearato de magnesio se aplica aún como un indicador de la tendencia a la fragmentación de sólidos particulados (35).

La tabla 29 presenta el grado de fragmentación ($St - Sp$)/ Sp , y el índice de sensibilidad al lubricante (LSR), de α -lactosa monohidratada y β -lactosa de un secado por rodillos. El índice de sensibilidad al lubricante se define como la relación entre la disminución en la dureza de las tabletas debida al mezclado con el lubricante y la dureza de las tabletas no lubricadas (sin lubricar). De acuerdo al modelo de la creación de superficies libres de lubricante debido a fragmentación de partículas durante la consolidación, la sensibilidad al lubricante debe disminuir con el aumento en el grado de fragmentación.

Tabla 29: Área Superficial Específica, Grado de Fragmentación e Índice de Sensibilidad al Lubricante de Tabletillas (13 mm) Compactadas a Diferentes Fuerzas con una Fracción (250 - 315 μ m) de α -Lactosa Monohidratada y β -Lactosa Secada por Rodillos, Respectivamente.

| Fracción | Cf | St | (St - Sp)/Sp | LSR |
|--|----|-----------|--------------|------|
| α -lactosa monohidratada 250 - 315 μ m | 0 | 0.08 = Sp | --- | --- |
| | 15 | 0.76 | 8.5 | 0.38 |
| | 20 | 0.88 | 10 | 0.43 |
| | 30 | 0.96 | 11 | 0.56 |
| β -lactosa secada por rodillos | 0 | 0.17 = Sp | --- | --- |
| | 5 | 0.70 | 3.1 | 0.29 |
| | 10 | 1.15 | 5.8 | 0.39 |
| | 15 | 1.42 | 7.4 | 0.39 |
| | 20 | 1.68 | 8.9 | 0.42 |

Cf, fuerza de compresión; Sp, área superficial específica del polvo; St, área superficial específica de la tableta; (St - Sp)/Sp, grado de fragmentación; LSR, Índice de sensibilidad al lubricante

En contraste, los datos muestran aumento en el grado de fragmentación y aumento en la sensibilidad al lubricante con el incremento en la fuerza de compresión (13). Además, debe notarse que un LSR de solamente 0.4 no es de ninguna manera consistente con el incremento de casi 10 veces en el área superficial del sólido. La sugerencia de migración del estearato de magnesio a través de la masa de polvo durante la consolidación, tampoco es "sostenible". La tabla 30 muestra el efecto del recubrimiento de excipientes con ácido decanoico sobre la sensibilidad de los excipientes al lubricante en compresión directa de tabletas. Los datos muestran casi la misma sensibilidad para tres materiales que fragmentan fuertemente. Estos y otros resultados, incluyendo fotomicrografías de fracturas de tabletas lubricadas, originan la idea de que si una matriz coherente de estearato de magnesio creada por mezclado seco, está presente en una masa particulada, esta matriz coherente se mantiene en alto grado durante el proceso de consolidación del polvo (ver figura 37).

Tabla 30: Efecto de la Lubricación con Estearato de Magnesio (0.5%) y Acido Decanoico (0.5%), Respectivamente, Sobre la Dureza de Tabletás (13 mm) Compactadas a 20 kN A partir de Una Fracción (250 - 300 μm) de Diversos Materiales

| Material | Estearato de Magnesio | | | Acido Decanoico | | |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------|------|-----------------|-----------------|------|
| | CS _u | CS _l | LSR | CS _u | CS _l | LSR |
| α -Lactosa Monohidratada | 42 | 24 | 0.43 | 42 | 21 | 0.50 |
| Citrato de Sodio | 23 | 5 | 0.78 | 23 | 11 | 0.52 |
| Fosfato Dicalcico Dihidratado | 32 | 29 | 0.09 | 32 | 16 | 0.50 |

CS_u, Dureza de Tabletás Sin Lubricar; CS_l, Dureza de Tabletás Lubricadas;

LSR, Indice de Sensibilidad al Lubricante.

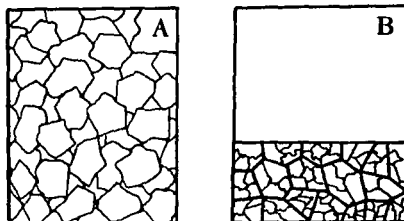


Figura 37. Modelo de matriz coherente para el estearato de magnesio

La fragmentación de las partículas de excipiente durante la consolidación ocurre dentro de áreas circundadas por la red de estearato de magnesio. Por tanto, el incremento en área superficial interna contribuirá sólo un poco a la dureza de las tabletas. La dureza de un comprimido está determinada principalmente por la cantidad de matriz de lubricante formada durante el mezclado seco. Las tabletas lubricadas realmente muestran una falta de lubricante, principalmente a lo largo de las interfaces de las partículas originales.

7.8. RESUMEN

- Todos los tipos de lactosa cristalina, α -lactosa monohidratada, α -lactosa anhidra, β -lactosa secada por rodillos y β -lactosa cristalina, consolidan principalmente por fragmentación de partícula;
- La dureza de tabletas comprimidas a partir de todos los tipos cristalinos de lactosa está relacionada linealmente al número de puntos de enlace en la tableta, el cual, en cambio, está relacionado linealmente al área superficial específica de la tableta;
- La compresión de mezclas binarias de diferentes fracciones de malla muestran un aumento en consolidación y disminución en el potencial de fragmentación, causados por percolación de pequeñas partículas en los espacios "vacíos" entre las partículas gruesas;
- Los tipos cristalinos de lactosa pueden ser diferenciados en los tipos no-granulares, α -lactosa monohidratada y β -lactosa cristalina, y los tipos granulares, α -lactosa anhidra y β -lactosa de un secado por rodillos;
- Mismas fracciones de los tipos granulares de lactosa muestran mayores áreas superficiales específicas, menor fragmentación en compresión y mayores capacidades aglutinantes que los tipos no-granulares;
- La lactosa amorfa consolida por deformación plástica resultando en un aumento en la superficie de enlace y por tanto de la capacidad aglutinante;
- La granulación seca (Slugging) de polvos de lactosa resulta en la disminución de la compactabilidad de los gránulos con referencia al área superficial específica de las tabletas;
- La sensibilidad al estearato de magnesio no está directamente relacionada al grado de fragmentación en compresión;
- Las tabletas de lactosa muestran una captación de humedad dependiente del tiempo cuando se exponen a humedad atmosférica ambiente, resultando en la disminución de dureza y del área superficial de las tabletas.

7.9. Análisis Térmico de Lactosas

Frecuentemente se ha reportado que la forma del pico de deshidratación en el termograma de α -lactosa monohidratada cambia después del molido o la compactación de la sustancia. El molido de hidratos orgánicos, incluyendo α -lactosa monohidratada, resultó en un ensanchamiento del pico de deshidratación en el termograma, mientras que el molido intensivo resultó en la desaparición total del pico. Vromans y Colaboradores (1986), estudiaron las características de deshidratación de α -lactosa monohidratada, y observaron que existe una ampliación (ensanchamiento) del pico de deshidratación cuando el material se compacta a mayores presiones. También obtuvieron termogramas similares después de molidos "cortos" (en tiempo). La figura 38 muestra los picos de deshidratación de α -lactosa monohidratada malla 100, compactada a diferentes presiones, tal como se registraron mediante DSC a una tasa de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ (70).

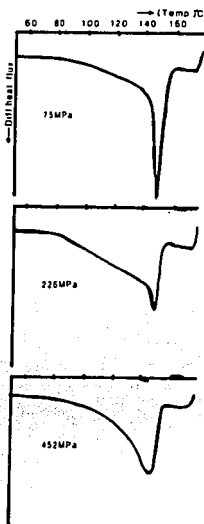


Figura 38. Picos de deshidratación de α -lactosa monohidratada malla 100, compactada a diferentes presiones, registrados por DSC a una tasa de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. (70).

Por otra parte, determinaron que partículas pequeñas pierden cantidades considerables de agua a temperaturas relativamente bajas (ver Figura 39). Y con la ayuda de una termobalanza examinaron la velocidad de desecación para diferentes fracciones de tamaño de partícula. La Figura 40 ilustra que la deshidratación se encuentra determinada por la temperatura y el tamaño de partícula (70).

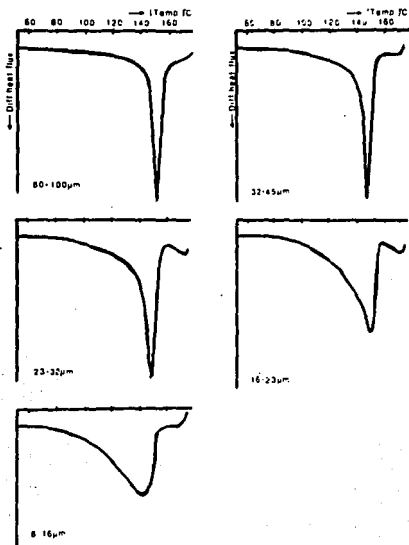


Figura 39. Picos de deshidratación para fracciones de diferente tamaño de partícula de α -lactosa monohidratada, registrados por DSC a una tasa de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. (70).

Velocidad de Deshidratación

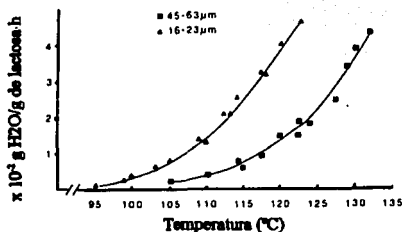


Figura 40. Velocidad de deshidratación de diferentes fracciones de α -lactosa monohidratada, determinadas en una termobalanza a temperaturas fijas (70).

A una temperatura fija de 113°C se midió la velocidad de deshidratación para las diferentes fracciones de tamaño de partícula (Figura 41). De esta figura se puede concluir que la deshidratación también es función del área superficial del polvo. Por tanto, el ensanchamiento del pico de deshidratación observado en el termograma de la sustancia después de tratamiento mecánico puede considerarse debido a un aumento en el área superficial (70).

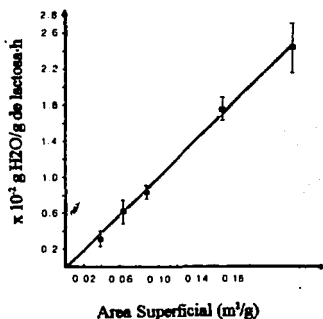


Figura 41. Velocidad de deshidratación de diferentes fracciones de α -lactosa monohidratada a temperatura constante (113°C), en función del área superficial de las partículas de lactosa (70).

Shukla y Price (1991) investigaron las características de absorción de humedad de lactosa anhidra. Analizaron muestras de lactosa con una humedad adicionada del 5.13% y las compararon con muestras de lactosa monohidratada con un contenido de humedad del 5%. la tasa de calentamiento fue de 20°C/minuto. Las figuras 42 y 43 muestran las endotermas para el agua enlazada presente en lactosa con 5.13% de humedad y lactosa monohidratada con 5% de humedad, respectivamente (61).

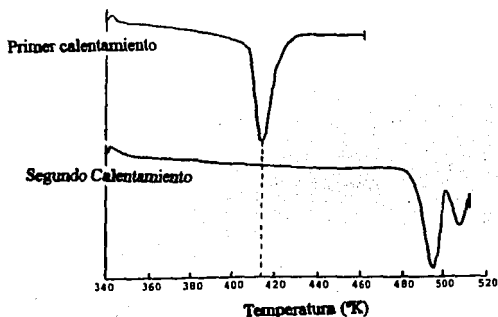


Figura 42. Perfil de DSC para la muestra de lactosa con 5.13% de humedad (61).

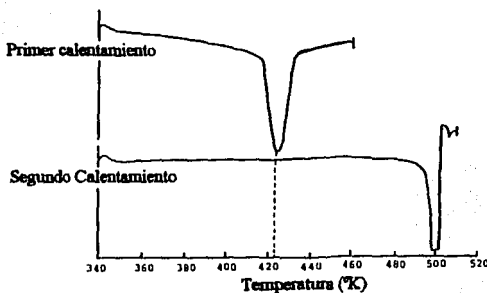


Figura 43. Perfil de DSC para lactosa monohidratada conteniendo 5% de humedad (61).

La pérdida del agua enlazada en la lactosa con un contenido de humedad del 5.13% ocurrió a 415°K (142°C), mientras que la pérdida de agua en la lactosa monohidratada fue a 425°K (152°C), ambos valores dentro del rango reportado por Vromans et al. para diferentes fracciones de α -lactosa monohidratada. Una segunda endoterma es evidente a 496°K (223°C) en la lactosa con un contenido de humedad del 5.13% y a 500°K (226°C) para una muestra de lactosa monohidratada debido a la presencia de α -lactosa anhidra después de que el agua enlazada fue removida durante el primer ciclo de calentamiento. Una tercera endoterma es evidente a 515°K (242°C) para la lactosa conteniendo 5.13% de humedad (Figura 42) debido a la presencia de β -lactosa anhidra después de que el agua enlazada fue removida de la lactosa durante el primer ciclo de calentamiento (61).

Angberg, Nyström y Castenssons emplearon el análisis térmico (Microcalorimetría a 25°C y determinaciones de DSC) para investigar la incorporación de agua de hidratación en la lactosa anhidra secada por rodillos, almacenando muestras por varios periodos de tiempo en un rango de humedad relativa de 33-94% a temperatura ambiente, antes de realizar las determinaciones. La figura 44 presenta los termogramas de DSC para lactosa anhidra sin tratar y para el material almacenado por 22 días a 94% de Humedad Relativa (4).

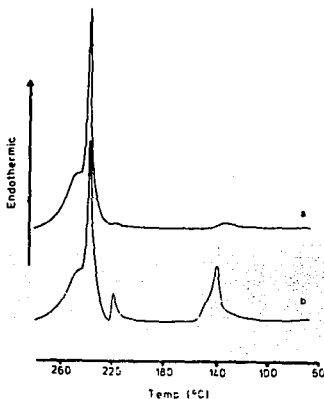


Figura 44. Termogramas de DSC para lactosa anhidra (a) sin tratar, y (b) almacenada por 22 días a 94% de humedad relativa. En la figura el pico de deshidratación aparece a 132°C (a) y 137°C (b), los picos de fusión para α -lactosa a 218°C y para β -lactosa a 235°C. El pico amplio al final del intervalo de temperatura investigado probablemente representa la carbonización y descomposición (4)

Para el material original hay una pequeña desviación de la línea base para la liberación del agua de hidratación de aproximadamente 15 J/g a 132°C, lo cual indica que el material estaba parcialmente hidratado cuando comenzó la investigación. Una inflexión mínima (diminuta) a 218°C, un gran pico a 235°C y un pico ancho en la parte posterior del pico a 235°C también pueden observarse. Después de 22 días a 94% de HR puede observarse un pico de deshidratación mucho mayor a una temperatura de 137°C. También se observa un crecimiento del pico a 218°C y una reducción en el pico a 235°C.

Otros estudios reportan las diferentes temperaturas de fusión para las diversas formas de lactosa. por ejemplo, Lerk (1983) reportó un punto de fusión de 212°C para α -lactosa monohidratada, 216°C para α -lactosa anhidra estable y un punto de fusión para β -lactosa de 239°C. Adicionalmente Lerk (1983) siguió el cambio en el contenido de β -lactosa durante el calentamiento de diferentes formas de lactosa. El resultado mostró que parte de la α -lactosa mutarrotó antes de fundir; por ejemplo, una muestra que contenía 82% de β -lactosa al inicio, tuvo un contenido de β -lactosa del 91% cuando la temperatura alcanzó 220°C. También Olano et al. (1983) refieren estudios donde la α -lactosa mutarrotó a β -lactosa durante el calentamiento (4). Esto explica porqué la fracción de α -lactosa es casi invisible en el barrido de DSC para la lactosa anhidra empleada en el estudio que consistió de 31% de α -lactosa y 69% de β -lactosa. esto indica que el tamaño de los picos de fusión mostrados en los termogramas de DSC para lactosa anhidra no pueden emplearse para calcular la relación (proporción) exacta de lactosa alfa y beta en la muestra (4). A temperaturas mayores, la lactosa se carboniza y descompone (Berlin et al., 1971). El pico ancho visto al final del intervalo de temperatura investigado, probablemente corresponde a esta carbonización y descomposición (4).

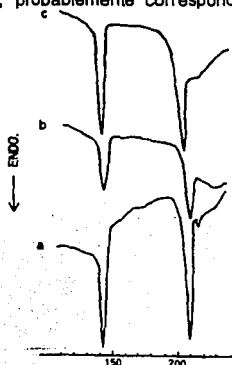


Figura 45. Termogramas de DSC para lactosa (a), muestra A (b), y muestra B (c). (3)

Ando y colaboradores (1985) estudiaron el crecimiento de cristales como uno de los cambios físicos de los excipientes en tabletas. Para investigar esta posibilidad, tabletas conteniendo lactosa o manitol y un material higroscópico, como "docusate" sódico, cloruro de magnesio, o acetato de potasio, se almacenaron en una atmósfera de elevada humedad relativa. Los cristales fueron observados bajo un microscopio electrónico de barrido y analizados empleando calorimetría diferencial de barrido y TLC (3).

DSC de los cristales y de lactosa se muestran en la figura 45 El termograma de lactosa mostró dos picos endotérmicos de deshidratación a 140°C y de fusión a 210°C. Los termogramas de las muestras A y B mostraron dos picos que corresponden a los de lactosa. Además, el valor de Rf de estos cristales resultó idéntico al de lactosa (0.12). Los resultados indican que los cristales de las muestras A y B eran de lactosa. Por lo tanto, debido a la adición de materiales higroscópicos, la lactosa puede recristalizar en tabletas (3).

PARTE EXPERIMENTAL

1. INTRODUCCIÓN

La manufactura de cualquier producto farmacéutico comienza necesariamente con la materia prima, y la calidad de ésta determinará en última instancia el valor de cualquier producto terminado. El objetivo de la ciencia de materiales en la industria farmacéutica es desarrollar especificaciones que permitan que el producto sea fabricado de tal manera que nunca se presente una falla. Actualmente, todos los materiales (activos, excipientes, o productos formulados), son caracterizados completamente en cuanto a sus características químicas, pero no se ha puesto suficiente atención a su caracterización física.

Los excipientes se clasifican generalmente como aglutinantes, desintegrantes, materiales de relleno o diluentes, deslizantes, lubricantes, colores, saborizantes o agentes edulcorantes. Los ensayos especificados para excipientes reconocidos se resumen en el "National Formulary". Casi sin excepción, los ensayos del compendio para excipientes no hacen mención de propiedades físicas. Por ejemplo, los ensayos NF especificados para lactosa incluyen la identificación, claridad y color de una solución, rotación específica, límites microbianos, acidez o alcalinidad, contenido de agua, residuo de ignición, residuos solubles en alcohol, y metales pesados. Estos ensayos pueden proporcionar una representación precisa de la calidad química de este excipiente, pero no son útiles para describir las características físicas asociadas a las diversas formas de lactosa.

La caracterización física de sólidos farmacéuticos debe realizarse sistemáticamente. Las propiedades físicas se clasifican como: *propiedades a nivel molecular* (propiedades asociadas con moléculas individuales), *propiedades a nivel particular* (propiedades pertenecientes a partículas sólidas individuales), y *propiedades a nivel de volumen* (propiedades asociadas con un conjunto de partículas). Las características de los materiales pueden determinarse en uno o todos los niveles, dependiendo de la cantidad de compuesto disponible y de la necesidad de dicha información.

Las propiedades moleculares generalmente son probadas usando técnicas espectroscópicas (UV-visible o de Fluorescencia), espectroscopia en infrarrojo-medio, infrarrojo-cercano, Raman, o resonancia magnética (Resonancia Magnética Nuclear o resistencia Paramagnética Electrónica). Las propiedades a nivel particular se definen como características del material que pueden teóricamente ser determinadas mediante el análisis de una o unas cuantas partículas. Esta área incluye estudios de la morfología de partícula, cristalografía, y análisis térmico. El estudio de estas propiedades puede llevarse a cabo empleando microscopía óptica y electrónica, distribución de tamaño de partícula (análisis de mallas, método Coulter, estudios de sedimentación, o microscopía óptica combinada con análisis de la imagen), difracción de rayos-x de los polvos, o métodos térmicos de análisis (análisis térmico diferencial, calorimetría diferencial de barrido [DSC], o termogravimetría).

Las propiedades de volumen del material pueden definirse como aquellas características que requieren una cantidad del material relativamente grande para la determinación. Los estudios de agregación de partículas, distribución de tamaño de partícula, área superficial, porosidad, y capacidad de flujo todas caen dentro de esta categoría. Estas propiedades pueden ser caracterizadas mediante estudios de micromerítica (área superficial, porosidad y densidad) o características del polvo (determinación de la capacidad de flujo, índices de compactación, o estudios dinámicos de compactación).

Dentro de la industria farmacéutica existe la necesidad creciente por mejorar los métodos para la caracterización y validación de los excipientes sólidos empleados en formulaciones farmacéuticas y cosméticas.

Dichos métodos serán de gran ayuda en identificación de variaciones ocasionales en el proceso de manufactura, y para predecir cualquier cambio en la línea de producción.

Algunos de estos métodos de caracterización son empleados en este trabajo, tal como se describe mas adelante.

2. DESCRIPCIÓN DEL PLAN EXPERIMENTAL

El trabajo experimental se dividió en tres etapas (ver figura 46). La primera etapa corresponde a la caracterización de los diferentes tipos de lactosa mediante análisis micromerítico, reológico y de densidades, un estudio de la morfología y textura de las partículas empleando microscopía óptica y electrónica. Además un estudio estructural empleando difracción de rayos-X para evaluar la cristalinidad de los materiales, análisis en el infrarrojo y análisis térmico (DSC y TG). La segunda etapa involucra la preparación de las mezclas para compresión y la evaluación de densidades y propiedades reológicas de las mismas. La tercera etapa corresponde a la fabricación de los comprimidos y la evaluación de las características farmacotécnicas de los mismos.

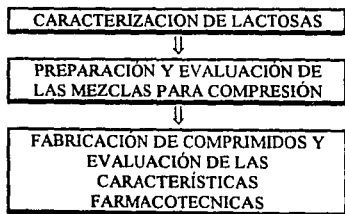


Figura 46. Las tres etapas del plan experimental

3. OBJETIVOS

- Evaluar y comparar las propiedades físicas y mecánicas de diferentes tipos de lactosa para compresión directa.
- Estudiar la influencia de las propiedades de cada material sobre las de tabletas comprimidas a partir de una formulación base.
- Evaluar las propiedades básicas de diversas lactosas usadas comúnmente como excipientes en compresión directa y cuantificar como afectan estas propiedades a la forma de dosificación final.
- Mostrar como las modificaciones especiales de la estructura cristalina de la lactosa hechas por los fabricantes, pueden afectar sus propiedades de aplicación. Resaltando sus ventajas y desventajas.
- Obtener modelos de respuesta para la dureza, friabilidad, espesor y tiempo de desintegración de las tabletas.

4. MÉTODOS

4.1. Primera Etapa

4.1.1. Morfología y Textura de las Partículas

Los estudios de **Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)** se llevaron a cabo en un microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-25S II (Laboratorio de Microscopía Electrónica, FES-Cuautitlán, UNAM). Las muestras se recubrieron con oro y se observaron al microscopio. Amplificaciones entre 50x y 2000x se usaron para los propósitos de la caracterización.

Investigaciones de **Microscopía Óptica** se desarrollaron en un Fotomicroscopio ZEISS (Laboratorio de Microscopía Electrónica FES-Cuautitlán, UNAM). Se emplearon ampliificaciones entre 100x y 200x de muestras colocadas sobre un portamuestras con escala y utilizando filtros de color para mejorar el contraste.

4.1.2. Análisis Estructural

Un análisis estructural de los diferentes tipos de lactosa se llevo a cabo con un difractómetro SIEMENS D5000 (Laboratorio de Física, FES-C, UNAM), usando la longitud de onda del Cu (CuK α). Los espectros de **Difracción de Rayos-X** se estudiaron para un valor de 2θ entre 8° y 70°. Entonces fueron tratados mediante el programa DIFFRAC/AT y comparados con los difractogramas de referencia descritos en el banco de datos.

Para el estudio de **Espectrofotometría de Infrarrojo** se utilizó un espectrofotómetro de infrarrojo Perkin Elmer Modelo 1600 FTIR. (Laboratorio de Espectroscopia, FES-Zaragoza, UNAM). Las muestras se corrieron en pastilla de bromuro de potasio y el barrido se realizó en el intervalo de 500-4000 cm^{-1} .

Para caracterizar el comportamiento térmico de los materiales se empleó un Analizador Térmico Diferencial (DTA) Mettler Modelo 40 (Celanese Mexicana). El peso de las muestras para **Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)** fue de 2.0-2.5 mg (Balanza Microanalítica Perkin Elmer Modelo AD-4-Autobalance) y se usaron portamuestras de aluminio. Se trabajó con una atmósfera de nitrógeno en el DSC con un flujo de 20-30 ml/min. La tasa de calentamiento fue de 10°C/min y el rango de temperatura de 20-500°C. **Análisis Termogravimétrico (TGA)** se empleó para corroborar las transiciones observadas en los materiales por DSC y para determinar la descomposición o pérdida de peso de la muestra con respecto a la temperatura. Se utilizó una Balanza Termogravimétrica (ATG) Mettler Modelo 40 (Celanese Mexicana), se colocaron en el portamuestras entre 5 y 7.5 g de la muestra, el rango de temperatura fue de 20-500°C y la tasa de calentamiento de 10°C/min. La evaluación se realizó cuantificando la pérdida de peso en función de la temperatura y correlacionando estas pérdidas con las transiciones térmicas observadas en DSC. También se realizó una prueba de **Pérdida por Secado** en la cual, se utilizaron como recipientes charolas de aluminio que en primera instancia fueron introducidas al horno Lab-Line® Duo-Vac Oven (Laboratorio de las Especializaciones en Farmacia Industrial FES-Zaragoza, UNAM) a 150°C por espacio de una hora y entonces se trasladaron a un desecador con sílica donde se conservaron por espacio de 30 minutos. Enseguida, se pesó la charola, se colocó 1 gramo de muestra y se introdujeron al horno (150°C) durante 2 horas. Al término de este periodo se trasladaron las charolas con muestra al desecador donde se mantuvieron por espacio de 30 minutos después de los cuales, se pesaron nuevamente. Se calculó el peso perdido por el sólido en porcentaje. Esta prueba se realizó por triplicado para cada tipo de lactosa.

4.1.3. Micromerítica

La **Determinación del Tamaño de Partícula** de las lactosas se llevó a cabo de la siguiente manera:

A) Preparación de la Muestra

- 1.- Se colocaron en un tubo de ensayo de 30 ml con tapón de rosca 20 mg de lactosa con 20 ml de ISOPAR G.
- 2.- Se agitó la muestra por espacio de 3 minutos.
- 3.- Se observó al microscopio la suspendibilidad. Se realizó agitación adicional en los casos donde la muestra no se encontró suspendida adecuadamente.

B) Determinación del Tamaño de Partícula

- 1.- Se colocaron 260 ml de ISOPAR G en el reciclador limpio.
- 2.- Se realizó el "Set" Cero.
- 3.- Se agregó la muestra al reciclador hasta que el indicador integrado marcó que estaba listo.
- 4.- Se corrió la muestra. Se realizaron 3 corridas a 60 segundos cada una, para cada tipo de lactosa.
- 5.- Se imprimió el tabulador e histograma.

4.1.4. Propiedades Reológicas

Flujo A Través de un Embudo. El comportamiento de los materiales se estudió midiendo el tiempo (en segundos) requerido por 100 g de lactosa para pasar a través de un embudo en condiciones estandarizadas (ver anexo 1). Las determinaciones se repitieron al menos 6 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 60 g de lactosa; para cada número de asentamientos se llevaron a cabo 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 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 y 500 asentamientos. Estos volúmenes permiten el cálculo de :

$$\text{Densidad Aparente } (\rho_a) = MV_0$$

$$\text{Densidad Compactada } (\rho_c) = MV_{500}$$

$$\text{Indice de Compresibilidad de Carr} = [(\rho_c - \rho_a)/\rho_c](100)$$

$$\text{Indice de Hausner} = \rho_a/\rho_c$$

$$\text{La Diferencia de } V_{10} - V_{500}$$

Las constantes de velocidad de "consolidación" fueron estimadas empleando la ecuación de Kuno:

$$\rho_t - \rho_n = (\rho_t - \rho_0) \exp(-kn)$$

Donde ρ_t es la densidad aparente del polvo a un número infinito de asentamientos, ρ_0 es la densidad aparente inicial, ρ_n es la densidad aparente a n número de asentamientos, k es la constante de velocidad de compactación y n es el número de asentamientos (tasamientos).

Ángulo de Reposo Estático. El ángulo de reposo se define como el ángulo entre la horizontal y la pendiente de una pila del material. En esta prueba se colocaron 100 g de lactosa 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 sobre la superficie del tapón de hule. El ángulo de reposo se midió con la ayuda de un transportador al menos en tres puntos diferentes de la pila del material y la prueba se realizó por triplicado.

Ángulo de Reposo Dinámico. En esta prueba se recibió el material del experimento de flujo a través de un embudo, sobre una superficie lisa (charola de acero) colocada a 10 cm de la salida del embudo. También se midió el ángulo de reposo con la ayuda de un transportador en tres diferentes puntos de la pila y la prueba se realizó por triplicado.

4.2. Segunda Etapa

4.2.1. Preparación de las Mezclas para Compresión

En la segunda etapa se llevó a cabo la preparación de las mezclas a comprimir de acuerdo a la formulación de la tabla 31.

Tabla 31: Fórmula Base

| COMPONENTE | % | Cantidad mg/tableta | Cantidad g/lote |
|-----------------------------|------|------------------------|--------------------|
| Acetaminofén USP | 10 | 50 | 50 |
| Lactosa | 87 | 435 | 435 |
| Croscarmelosa Sódica Tipo A | 2 | 10 | 10 |
| Estearato de Magnesio | 1 | 5 | 5 |
| Total | 100% | 500 mg | 500 g |

El mezclado se realizó en un mezclador en "V" (tipo pantalón) de acuerdo al diagrama de flujo de la figura 47. Como se puede observar el mezclado se dividió en dos partes. En la primera parte se mezclaron el principio activo, el desintegrante, el lubricante, y la mitad del diluyente/aglutinante. Se mezcló a 25 r.p.m. durante 15 minutos al término de los cuales se adicionó el 50% restante de lactosa y se procedió a mezclar por espacio de 15 minutos adicionales. Una vez obtenidas las mezclas se procedió a la evaluación de sus propiedades reológicas, así como al estudio de su cinética de compactación tal como se explica a continuación.

4.2.2. Evaluación de las Propiedades Reológicas de las Mezclas

Velocidad de Flujo Sin Vibración. Las propiedades de flujo de las mezclas se determinaron midiendo el tiempo (en segundos) necesario para que 90 g de lactosa pasaran a través de un embudo en condiciones estandarizadas (ver anexo 1). Para cada lactosa la prueba se realizó por triplicado.

Velocidad de Flujo Con Vibración. En esta prueba se empleó un aparato para medir velocidad de flujo ERWEKA. Se depositó cuidadosamente una cantidad de lactosa suficiente para llenar el contenedor (embudo) del propio aparato. Se puso en marcha el equipo al mismo tiempo que un cronómetro, que se detuvo cuando ya no se observó salida de material a través del embudo. Posteriormente se pesó el material que pasó a través del embudo y se calculó la velocidad de flujo en g/s.

Ángulo de Reposo Estático. El ángulo de reposo estático de las mezclas se determinó en la misma forma que en el caso de las lactosas.

Cinética de Consolidación. También se empleó una probeta graduada para seguir la evolución de la densidad aparente, pero en este caso se utilizó un volumenómetro ERWEKA (Laboratorio de las Especializaciones en Farmacia Industrial, FES-Zaragoza, UNAM), que controla de forma automática el número de tasamientos y la intensidad de los mismos. Se emplearon 60 g de lactosa; para cada número de asentamientos se llevaron a cabo tres determinaciones, se estudió la cinética promedio y los volúmenes particulares anotados fueron: V_0 , V_5 , V_{10} , V_{50} , V_{100} y V_{500} . Con estos volúmenes se calculó la densidad aparente (ρ_a), la densidad compactada (ρ_c), el índice de Carr $[(\rho_c - \rho_a) / \rho_c](100)$, el índice de Hausner (ρ_p / ρ_a) y la diferencia ($V_{10} - V_{500}$).

En el caso de las mezclas también se llevó a cabo la estimación de las constantes de velocidad de consolidación, tal y como se mencionó antes, empleando la ecuación de Kuno.

4.3. Tercera Etapa

La fabricación de los comprimidos se llevó a cabo de acuerdo al diagrama de flujo en la figura 47.

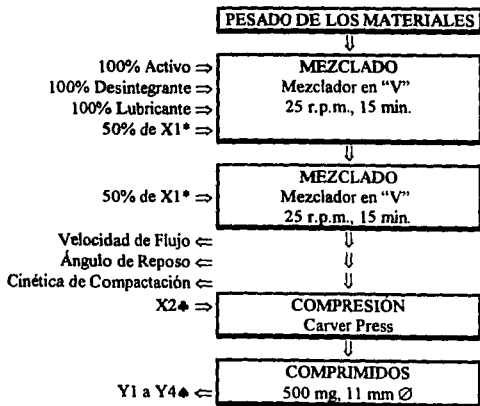


Figura 47. Diagrama de flujo para la fabricación de comprimidos
 * X1 = Tipo de Lactosa (M-100, DCL-11 y DCL-21, respectivamente)
 ◆ X2 = Fuerza de Compresión (2 Ton y 4 Ton respectivamente)
 ◆ Y1 a Y4 = Variables de Respuesta en la Etapa 3

4.3.1. Compresión

La elaboración de los comprimidos se llevó a cabo mediante la compresión directa de 500 mg de la mezcla correspondiente en una prensa de laboratorio "Carver Press" (Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, FES-Cuatitlán, UNAM). El llenado de la matriz se realizó en forma manual, se utilizaron punzones planos de 11 mm de diámetro y un tiempo de compresión de 5 segundos. La fuerza de compresión se varió de 2 a 4 TON.

4.3.2. Variables y Matriz Experimental

El experimento involucró dos variables independientes (dos factores controlados) que fueron el tipo de lactosa y la fuerza de compresión. Los niveles de cada variable se muestran en la Tabla 32.

Tabla 32: Niveles de las Variables de Estudio

| Variable/Nivel | -1 | 0 | +1 |
|----------------|-------|--------|--------|
| P1* | M100 | DCL-11 | DCL-21 |
| P2* | 2 TON | | 4 TON |

* P1 = Tipo de Lactosa; P2 = Fuerza de Compresión

Como podemos ver, la variable P1 (tipo de lactosa) se manejó a tres niveles correspondientes a los tres tipos de lactosa estudiados y la variable P2 (fuerza de compresión) se manejó a dos niveles, uno inferior (2 TON) y uno superior (4 TON). Por lo tanto el número de experiencias individuales resulta $(3^1)(2^1) = 6$, los cuales están expresados en unidades codificadas en la matriz experimental que aparece en la Tabla 33.

Tabla 33: Matriz Experimental

| Experimento/Variable | X1 | X2 |
|----------------------|----|----|
| 1 | -1 | +1 |
| 2 | 0 | +1 |
| 3 | +1 | +1 |
| 4 | -1 | -1 |
| 5 | 0 | -1 |
| 6 | +1 | -1 |

4.3.3. Variables de Respuesta

Las variables de respuesta en la tercera etapa fueron las siguientes:

Y1 = Dureza (Resistencia a la Ruptura) (kgf)

Y2 = Friabilidad (%)

Y3 = Tiempo de Desintegración (min.)

Y4 = Espesor (mm)

Dureza. Se les determinó dureza (resistencia a la ruptura) a 10 tabletas mediante un durómetro ERWEKA TBH28 y se calculó la dureza promedio.

Friabilidad. Se determinó el porcentaje de friabilidad de 10 comprimidos empleando un Friabilador Friabilador Erweka TA 3R, trabajando a 25 r.p.m. durante 10 minutos.

Tiempo de Desintegración. Se determinó el tiempo de desintegración promedio de 6 comprimidos empleando un Desintegrador ERWEKA 2T 3U, y utilizando agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ como medio de desintegración.

Espesor. Se midió el espesor a 20 comprimidos empleando un Vernier (Calibrador) Scala y se calcularon los espesores promedio.

4.3.4. Método de Análisis Estadístico

En este trabajo se empleó un plan experimental con el objeto de estudiar el efecto de dos factores (tipo de lactosa y fuerza de compresión) sobre las variables de respuesta seleccionadas (Y1 a Y4) que se han descrito antes, aumentando de esta manera la calidad de la precisión, la información, y estimar interacciones entre variables. A fin de facilitar el estudio de la influencia de los factores principales y de sus interacciones sobre las respuestas, se asocia a cada factor una variable centrada reducida, llamada variable codificada (Xi). Este cambio de variable tiene como finalidad normalizar la variación entre -1 y +1, cualquiera que sea el intervalo de variación y las unidades de los parámetros físicos considerados.

El estudio estadístico de los planes de experiencias está basado en el análisis de varianza. Frecuentemente una respuesta no puede describirse por un modelo teórico fundado sobre leyes físicas, entonces se recurre al empleo de modelos empíricos. Generalmente los modelos empíricos que se emplean son modelos polinomiales de grado menor a 2 y muy rara vez alcanzan el grado 3. Estos modelos se determinan generalmente empleando la técnica de regresión múltiple.

El coeficiente de correlación múltiple, r^2 , que puede variar entre 0 y 1, traduce la capacidad del poder predictivo inherente al modelo para explicar la realidad experimental. El valor débil de r^2 puede tener como origen ya sea un error experimental elevado o una inadecuación del modelo postulado. Sólo la repetición de experiencias en las mismas condiciones permiten eliminar esta ambigüedad. El coeficiente de correlación múltiple se determina por la siguiente ecuación:

$$r^2 = \frac{SC_{\text{mode}}}{SC_{\text{total}}} = \frac{\sum_{i=1}^n (y - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

Donde:

y = respuesta predicha

y_i = respuesta experimental

SC_{mode} = suma de cuadrados del modelo

SC_{total} = suma de cuadrados del total

r² = Coeficiente de correlación

Quando en un modelo de respuesta, un coeficiente posee una alta probabilidad de ser no nulo (> 95), es juzgado como que posee una influencia significativa. Este criterio permite si se presenta el caso, simplificar el modelo de respuesta por eliminación de los coeficientes no significativos. La probabilidad de los coeficientes puede ser evaluada por una prueba de Student (t).

Los residuos son las diferencias entre los valores reales y los valores predichos por los modelos. Estos residuos indican la variabilidad debida al error experimental y las variaciones debidas al modelo. Es deseable un valor débil de la varianza residual.

Existen actualmente una serie de programas de computadora ("Software") disponibles en el mercado que permiten acelerar ciertos cálculos intermedios, efectuar ciertas pruebas estadísticas estándar y ciertos análisis de datos, esto facilita la evaluación estadística de los planes experimentales y los modelos establecidos.

RESULTADOS Y ANALISIS

1.- DATOS FÍSICOS Y TECNOLÓGICOS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE LACTOSA

1.1. Morfología y Textura de las Partículas

1.1.1. Microscopía Óptica

La morfología de las partículas es un parámetro importante para las características de flujo y aglutinamiento de los excipientes, especialmente cuando se trata de compresión directa. Para ilustrar las diferencias en la morfología y textura de las partículas de los diferentes tipos de lactosa se muestran una serie de fotografías de los materiales.

La figura 48 muestra fotografías de microscopio óptico empleando filtros de color para crear el contraste. En el caso de M-100 podemos observar cristales individuales con forma más o menos regular. En DCL-21 notamos la presencia de partículas irregulares con una distribución de tamaños relativamente grande además, son visibles una gran cantidad de partículas pequeñas o "finas". Las partículas de DCL-11 se observan como partículas esféricas y cristalinas de tamaño regular, aunque también se observan partículas esféricas muy pequeñas.

1.1.2. Microscopía Electrónica

Las figuras 49, 50 y 51, muestran las micrografías de los materiales tal como se observaron en el microscopio electrónico. La lactosa M-100 (figura 49), está formada de cristales individuales que muestran formas angulares parecidas a "puntas de flecha" y una superficie relativamente lisa. Además podemos observar la presencia de partículas muy pequeñas sobre la superficie de los cristales de mayor tamaño. También fue posible observar algunos cristales dañados probablemente por el proceso de tamizado o algún otro proceso mecánico.

La lactosa DCL-11 (figura 50), está formada de partículas esféricas y algunos cristales sueltos (libres). Las partículas esféricas son conglomerados de pequeños cristales unidos por material amorfo. Como podemos observar, la lactosa amorfa es una estructura especial que resulta de la rápida deshidratación de las partículas de lactosa disueltas en el líquido alimentado al "spray-drier".

El tipo de lactosa DCL-21 (figura 51), está formada por partículas muy irregulares con una superficie "áspera". Conforme nos acercamos a la superficie de las partículas nos damos cuenta de que en realidad se trata de aglomerados de cristales sumamente pequeños. Esta estructura de los agregados de microcristales resulta en la superficie rugosa de las partículas que tendrán por tanto una área superficial relativamente grande.

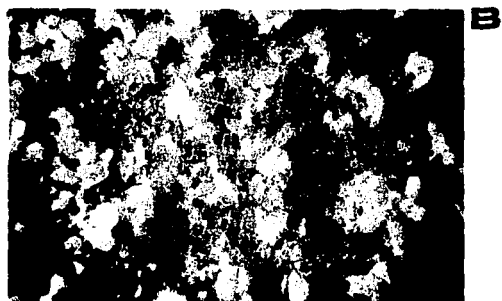
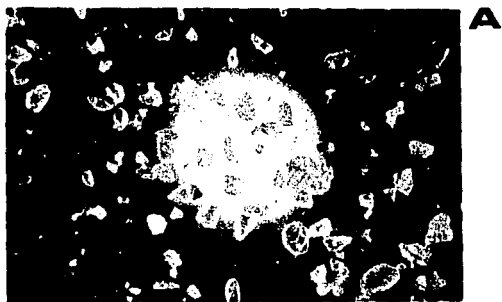
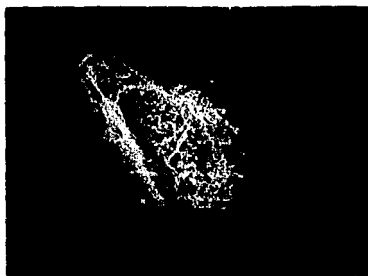


Figura 48. Fotografías de microscopio óptico para M-100 (A), DCL-11 (B), y DCL-21 (C).



200

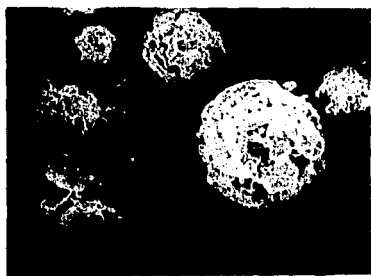


200



1500

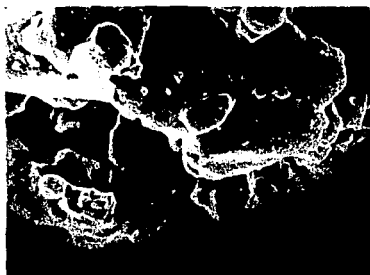
Figura 49. Fotografías de microscopía electrónica de barrido para M-100.



200

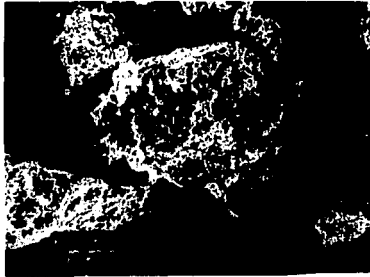


450

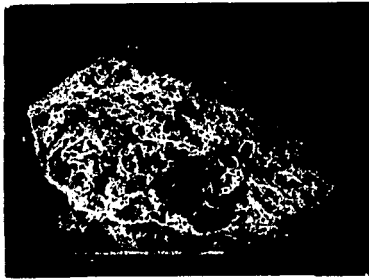


1000

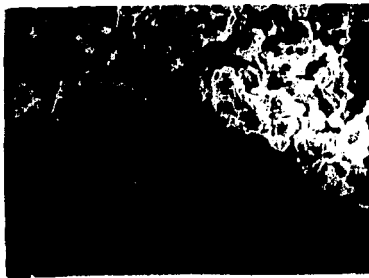
Figura 50. Fotografías de microscopía electrónica de barrido para DCL-11.



300



450



1500

Figura 51. Fotografías de microscopia electrónica de barrido para DCL-21.

1.2. Análisis Estructural

1.2.1. Difracción de Rayos-X en los Polvos (XRPD)

La figura 52 muestra las intensidades relativas y ángulos 2θ de los perfiles de difracción por rayos-x de cada uno de los tres tipos de lactosa empleados en el estudio. Los difractogramas (figura 53), muestran que M-100 y DCL-11 son α -lactosas monohidratadas y que DCL-21 es una β -lactosa anhidra. En el caso de DCL-11 y DCL-21 una segunda "fase" se detectó cerca de la estructura principal.

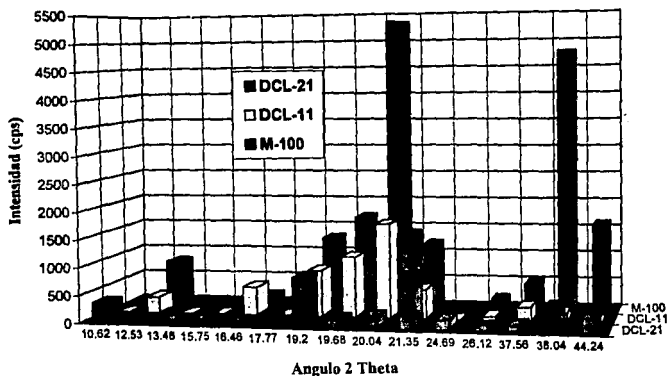


Figura 52. Intensidades relativas y ángulos 2θ para los diferentes tipos de lactosa

Existen diferencias evidentes entre los perfiles de difracción. El difractograma de M-100 muestra picos bien definidos y agudos. El primero que aparece en la región de $2\theta = 12.53$ con una intensidad de 801 cps., también está presente en el difractograma de DCL-11 pero con una intensidad de 295.9 cps. Como podemos observar, este pico no se presenta en el difractograma de DCL-21. En seguida podemos notar una zona de picos de mayor intensidad en $2\theta = 19.2, 19.68, y 20.4$, con intensidades de 1296.85, 1697.35 y 5340 cps para M-100, 841.69, 1098.15 y 1703.12 cps para DCL-11, y 867.13, 146.55, y 207.625 cps para DCL-21, respectivamente. Es en este pico ubicado en un valor de $2\theta = 20.04$, presente en los tres difractogramas, donde podemos observar una de las mayores diferencias en intensidad.

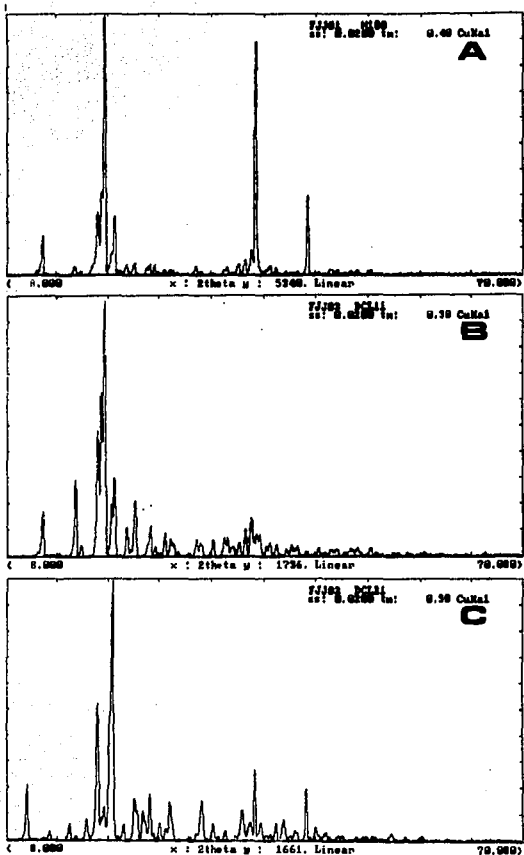


Figura 53. Perfiles de difracción de rayos-x para M-100 (A), DCL-11 (B), y DCL-21 (C).

Otra diferencia en intensidad, la representa el pico ubicado en un valor de $2\theta = 21.35$, en donde DCL-21 presenta el pico de mayor intensidad con 1661 cps, seguido de M-100 con 1201.5 cps, y por último DCL-11 con 526 cps. Además, este es el único pico presente en los tres difractogramas, en el que la lactosa DCL-21 (β -lactosa), presenta la mayor intensidad. En $2\theta = 26.12$, observamos un pico presente en el difractograma de M-100 (190.71 cps), y DCL-11 (65.75 cps), pero que no está presente en el difractograma de DCL-21. Otra gran diferencia en intensidad la constituye el pico localizado en un valor de $2\theta = 38.04$, donde M-100 presenta un pico con intensidad de 4786.92 cps, seguido de DCL-21 con 439.67 cps, y por último DCL-11 con 151.24 cps. La última diferencia importante, en cuanto a intensidad se refiere, podemos notarla en el pico ubicado en $2\theta = 44.24$, en donde una vez más es la lactosa M-100 la que presenta el pico de mayor intensidad con 1602 cps, seguido de DCL-21 con 268.69 cps, y al final la lactosa DCL-11 con solo 26.30 cps.

El perfil de difracción de DCL-21 muestra las mayores modificaciones respecto a los perfiles de M-100 y DCL-11, ya que como se emncionó antes estas dos lactosas pertenecen al tipo monohidratado y DCL-21 es una lactosa anhidra. Podemos observar un primer pico localizado en $2\theta = 10.62$, con una intensidad de 348.07 cps que no está presente en los difractogramas de las lactosas M-100 y DCL-11. En el mismo caso podemos observar al menos otros cuatro picos ubicados en $2\theta = 13.48$, 15.75, 17.77, y 24.69 en el difractograma de DCL-21, y que se presentan en los difractogramas de M-100 y DCL-11.

En cualquier caso, las diferencias en cristalinidad, son el resultado del proceso de obtención de cada lactosa en particular. Por ejemplo, en el caso de DCL-11, la lactosa amorfa presente en las partículas esféricas es el resultado de la rápida deshidratación de lactosa disuelta en el momento en que ocurre el secado por aspersión. Las modificaciones de DCL-21 se deben al proceso secado de este tipo de lactosa sobre rodillos calentados con vapor. La presencia de picos en el difractograma de la lactosa DCL-21 y que también están presentes en los difractogramas de M-100 y DCL-11, podrían ser el indicativo de que la estructura cristalina se mantiene en algún grado a pesar del proceso de deshidratación y de que en DCL-21 está presente una cierta cantidad de α -lactosa (anhidra). Además, de que la lactosa amorfa presente en DCL-11 se también una mezcla de α -lactosa anhidra y β -lactosa, ya que en solución las dos formas se encuentran en equilibrio.

El tipo químico de lactosa α o β , la presencia de agua de cristalización y/o lactosa amorfa, como resultado del proceso mismo de obtención de un tipo particular de lactosa, definen la estructura cristalina del material y por lo tanto, su comportamiento en compresión. De acuerdo con los resultados obtenidos, la cristalinidad (de mayor a menor) se encuentra en el siguiente orden: M-100 > DCL-11 > DCL-21. Estos resultados se muestran en la gráfica de la figura 54.

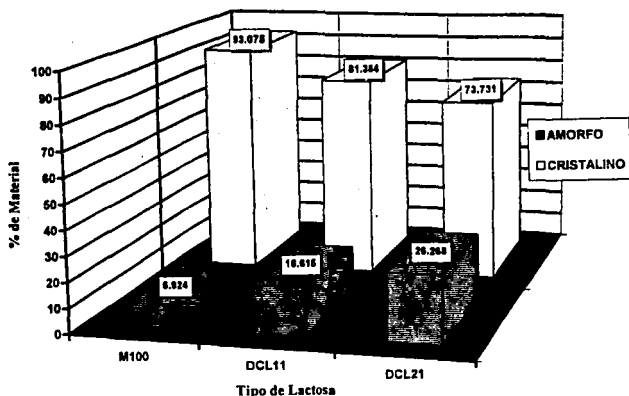


Figura 54. Análisis de Cristalinidad para los tres tipos de lactosa.

1.2.2. Análisis en Infrarrojo

Las figuras 55 y 56 muestran los espectros de infrarrojo para cada uno de los materiales, la primera presenta la región comprendida entre 4000 y 1000 cm^{-1} , y la segunda presenta la región comprendida entre 2000 y 500 cm^{-1} o zona de "huellas digitales". Los resultados nos indican que la diferencia significativa y más evidente ocurre a los 3527.8 cm^{-1} , donde se presenta una banda que indica -OH enlazado para M-100 y DCL-11. En el caso de DCL-21 esta banda está ausente. Además, debemos notar que la ausencia de esta banda en el espectro de DCL-21 no se debe a "dilución" ya que las proporciones (tamaño relativo de los picos o "bandas") es muy similar.

Podemos hacer algunas observaciones sobre algunas diferencias evidentes en la región de huellas digitales. Por ejemplo, la diferencia en el perfil, debido a la banda ubicada a 1418.3 cm^{-1} en el espectro de DCL-21 y que no se encuentra en M-100 y DCL-11. Otro ejemplo lo constituye la banda a 1652 cm^{-1} (DCL-11) y 1654 cm^{-1} (M-100), ausente en DCL-21. También son notables las diferencias en la agudeza de los picos, por ejemplo, en la zona de 1000-1500 cm^{-1} . Otro cambio en la forma del perfil se evidencia por la banda a 778.9 cm^{-1} (M-100) y 778.8 (DCL-11). Con excepción de la banda a 3527.8 cm^{-1} , los espectros de los tres materiales son muy similares y es difícil correlacionar diferencias en los perfiles con diferencias estructurales.

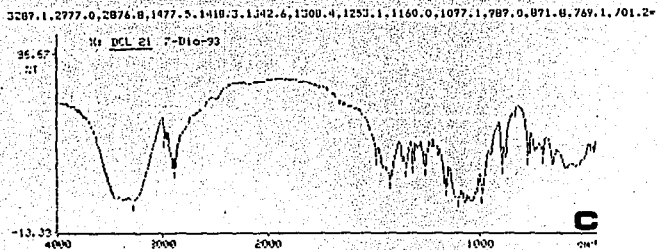
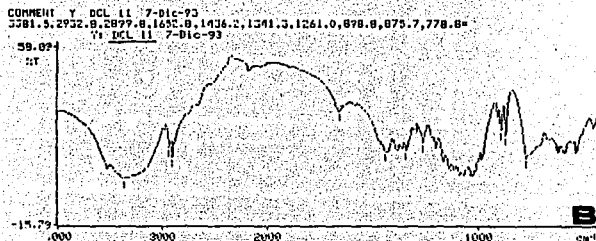
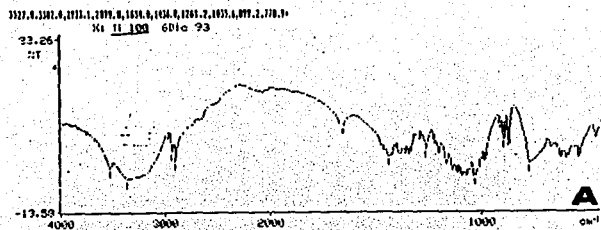


Figura 55. Espectros de Infrarrojo para M-100 (A), DCL-11 (B), y DCL-21 (C). 4000-1000 cm^{-1}

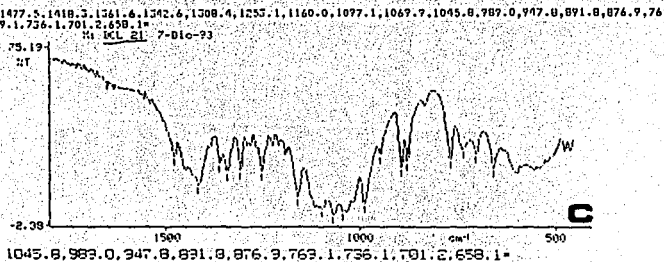
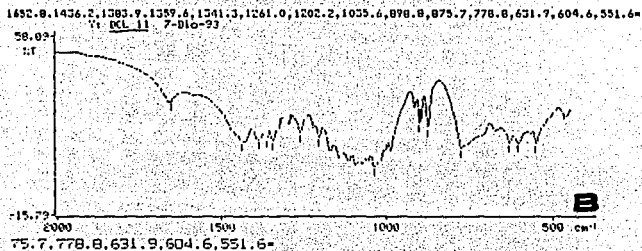
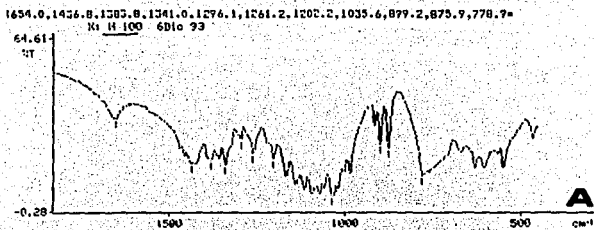


Figura 56. Espectros de infrarrojo para M-100 (A), DCL-11 (B), y DCL-21 (C). 2000-500 cm^{-1}

1.2.3. Análisis Térmico (DSC y TG)

La figura 57 presenta los termogramas de DSC y TG para la lactosa M-100, respectivamente. Podemos observar una primera endoterma a 149.2°C, que representa la pérdida de agua enlazada, es decir, la liberación del agua de hidratación o simplemente la deshidratación de la α -lactosa monohidratada, con un $\Delta H=125.4$ J/g. También puede observarse una exoterma a 175.6°C, que sin lugar a dudas representa el rearrreglo o reacomodo (interno) de la estructura cristalina, una vez que el agua de hidratación fue removida. La transición posee un $\Delta H=13.5$ J/g. Una segunda endoterma es evidente a 215.2°C y representa la fusión de α -lactosa anhidra, con un $\Delta H=133.1$ J/g. Los otros picos anchos y prolongados que se observan al final del intervalo de temperatura investigado probablemente corresponden a la carbonización y descomposición de la lactosa. El análisis termogravimétrico mostró una inflexión mínima antes de los 100°C para la liberación del agua de adsorción (no enlazada), lo cual indica que el material estaba parcialmente "hidratado" (1.01%). En seguida observamos una transición (pérdida de peso) a 134.0°C que concuerda con la deshidratación o pérdida del agua enlazada (4.39%). Podemos entonces pensar en que el contenido de agua total de la lactosa M-100 de 5.4%. Después tenemos un intervalo de temperatura donde el peso del material permanece constante y que incluye la transición a 215.2°C observada en DSC, con lo cual estamos corroborando que se trata de fusión, posteriormente una pérdida del 9.89% en peso a 228.0°C, seguida de una pérdida de peso mucho mayor (74.25%) a 280°C, nos indica que el material efectivamente carboniza y se descompone.

La figura 58 muestra los termogramas de DSC y TG para la lactosa DCL-11, respectivamente. Las transiciones observadas son muy parecidas a las mostradas por M-100. Notamos la presencia de la endoterma correspondiente a la liberación del agua de hidratación a 147.3°C, con un $\Delta H=187.6$ J/g. Como podemos observar, también existe un rearrreglo de la estructura cristalina una vez que fue eliminada el agua enlazada. Esta transición es evidenciada por la exoterma a 175.6°C y ocurre con un $\Delta H=15.2$ J/g. La segunda endoterma correspondiente a la fusión de α -lactosa anhidra se presenta a 213.2°C con un $\Delta H=129.8$ J/g. A temperaturas mayores ocurre la carbonización y la descomposición del material. El análisis termogravimétrico para DCL-11 mostró un contenido del 0.35% de agua no enlazada y 4.58% de agua de hidratación, lo cual resulta en un contenido de agua total de aproximadamente 4.93%. Las pérdidas de peso (10.31 y 70.62%) después de la fusión de la forma anhidra confirman la carbonización y descomposición de la lactosa.

La figura 59 muestra los termogramas de DSC y TG para la lactosa DCL-21, respectivamente. Contrariamente a lo observado con M-100 y DCL-11, en el termograma de DSC para DCL-21 no existe la endoterma correspondiente a la pérdida de agua de cristalización, es decir, la transición está ausente y es un indicativo de que se trata de una lactosa anhidra.

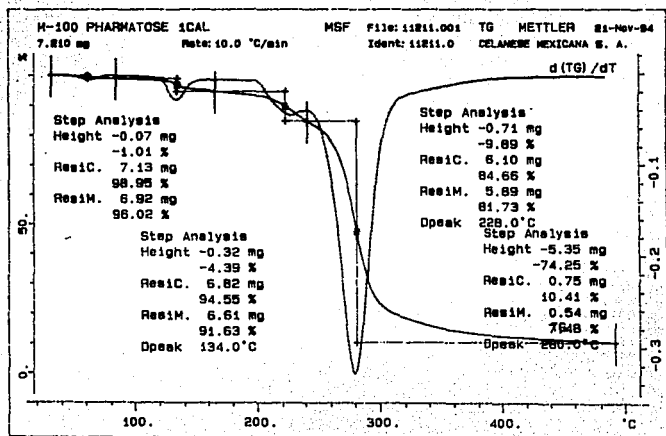
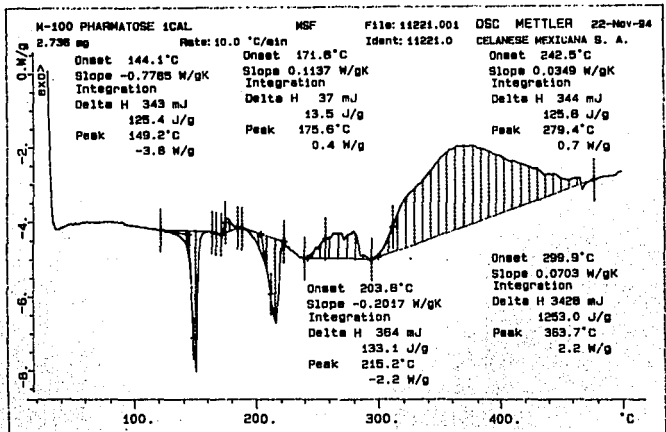


Figura 57. Termogramas de DSC y TG para M-100.

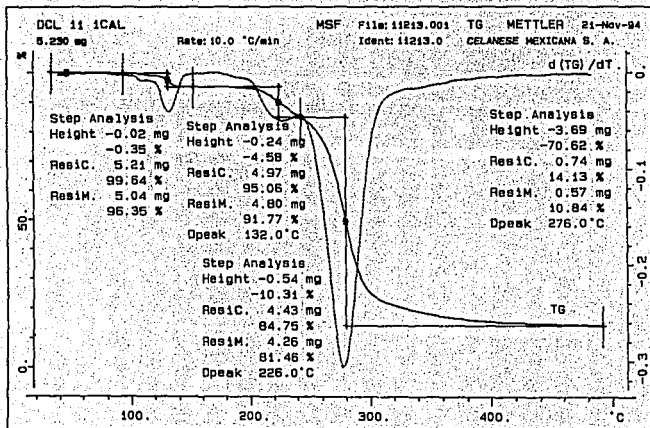
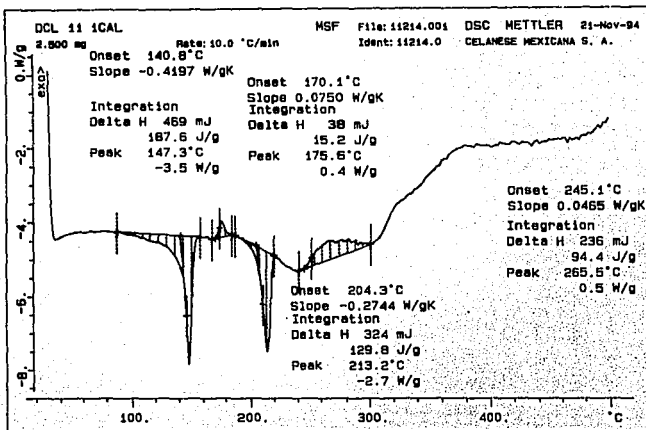


Figura 58. Termogramas de DSC y TG para DCL-11.

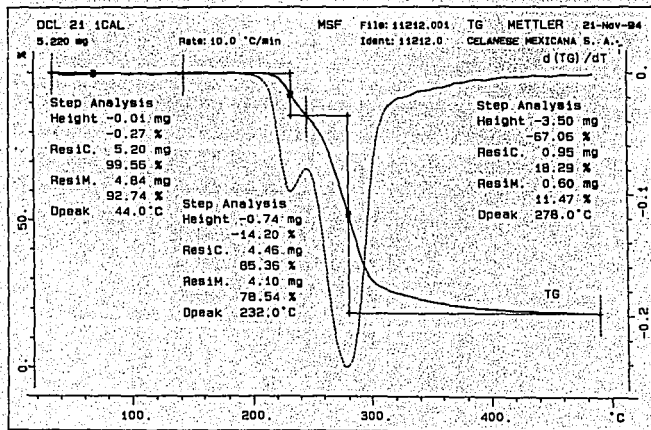
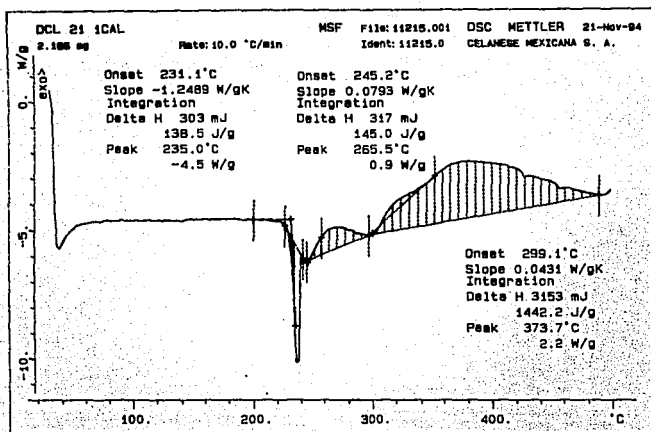


Figura 59. Termogramas de DSC y TG para DCL-21.

En este caso la primera endoterma que observamos a 235.0°C representa la fusión de β -lactosa con un $\Delta H=138.5$ J/g. Después de la fusión comienza la carbonización y descomposición de DCL-21. El análisis termogravimétrico mostró una mínima (ligera) desviación de la línea base indicando la presencia de 0.27% de agua de adsorción. Además es evidente que una pérdida de peso del 14.20% a 232°C y otra del 67.06% a 278°C indican que el material funde con descomposición.

1.2.4. Pérdida al Secado

Los resultados indican que el contenido de agua total para α -lactosas monohidratadas (M-100 y DCL-11) es de alrededor del 5.1%, dato que concuerda con las observaciones del análisis termogravimétrico (TG). La Tabla 34 muestra una comparación de los datos obtenidos por pérdida al secado y análisis termogravimétrico sobre el contenido de agua en los diferentes tipos de lactosa.

Tabla 34: Comparación de los Datos Obtenidos por Pérdida al Secado y Análisis Termogravimétrico

| LACTOSA | CONTENIDO DE HUMEDAD (%) | |
|---------|--------------------------|------|
| | PERDIDA AL SECADO | TG |
| M-100 | 5.1459(0.6820)♣ | 5.4 |
| DCL-11 | 5.1505(0.6842) | 4.93 |
| DCL-21 | 0.3133(11.2081) | 0.27 |

♣ Los números entre paréntesis indican el coeficiente de variación

En el caso de la lactosa DCL-21 la pérdida al secado promedio fue del 0.3133%, en tanto que el análisis termogravimétrico indicó una pérdida del 0.27%. La prueba de pérdida al secado con este material resultó con el coeficiente de variación más alto, debido probablemente a la pequeña cantidad de humedad que posee el material, a que se trata de agua de adsorción y no de cristalización, y a la dependencia de este tipo de humedad con las condiciones ambientales, como por ejemplo, las condiciones de almacenamiento.

1.3. Micromerítica

1.3.1. Tamaño y Distribución de Tamaño de Partícula

Una etapa importante en la caracterización de los materiales es la determinación del tamaño y de la distribución del tamaño de partícula. La tabla 35 resume los resultados obtenidos. Los resultados nos indican que la lactosa DCL-21 posee el diámetro volumen medio más alto, pero también posee la distribución de tamaños más amplia tal como lo demuestra la desviación estándar. Por el contrario, DCL-11 resultó el material más fino pero con una distribución más homogénea. M-100 es una lactosa bastante fina también y su distribución de tamaños al igual que la de DCL-11 es más homogénea que la de DCL-21.

Tabla 35: Resultados de la Determinación del Tamaño y Distribución de Tamaño de Partícula

| Parámetro | M-100 | DCL-11 | DCL-21 |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Valor al 10% | 83.53 | 87.36 | 80.09 |
| Valor al 50% | 165.19 | 153.20 | 186.33 |
| Valor al 90% | 263.50 | 248.79 | 305.30 |
| Diámetro Volumen Medio (dv) | 171.53 | 162.79 | 190.40 |
| Desviación Estándar | 66.94 | 60.26 | 88.92 |

Nota: Todos los valores se reportan en micrómetros (μm)

La figura 60 muestra las curvas de distribución de frecuencia para los tres tipos de lactosa estudiadas. Además de observar que la amplitud de la distribución del tamaño de las partículas de DCL-21 es más amplia. En la figura 61, que presenta la curva de distribución acumulada por abajo del tamaño claramente podemos observar que posee el diámetro promedio más grande aún cuando podemos ver que contiene muchos cristales finos tal como lo demuestra la figura 62, que no es sino un acercamiento a la curva distribución acumulada por abajo del tamaño en la zona de "finos", es decir, de partículas menores de 60 μm . Por tanto, es debido a este contenido de finos y a la superficie rugosa de los cristales que la lactosa DCL-21 posee limitadas propiedades de flujo. Las distribuciones demuestran claramente que la lactosa DCL-11 es bastante fina, pero a pesar de esta característica, el flujo es muy bueno lo cual demuestra que el buen flujo se debe principalmente a la estructura esférica de las partículas, estructura que como sabemos es una consecuencia del proceso de "secado por aspersión".

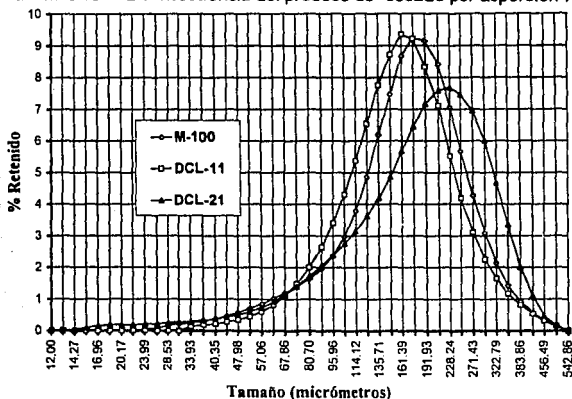


Figura 60. Curva de distribución de frecuencia del tamaño de partícula.

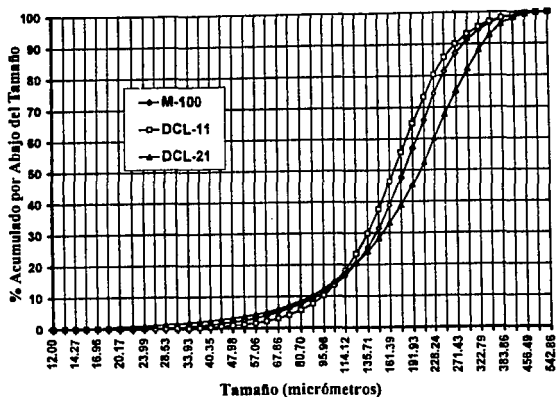


Figura 61. Curva de distribución acumulada por abajo del tamaño

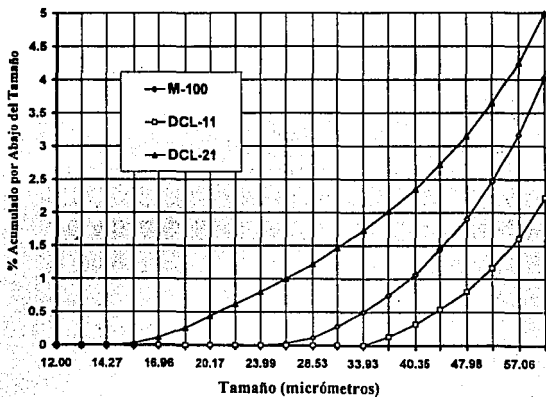


Figura 62. Curva de distribución acumulada por abajo del tamaño en la zona de "finos" (partículas < 60 µm)

1.4. Características Reológicas y de Densidad

La fluidez es una propiedad importante para los materiales usados como excipientes, especialmente en compresión directa. Esta propiedad depende de factores como la distribución de tamaño de partículas, tratamiento mecánico como por ejemplo, el tamizado, y la naturaleza del proceso de obtención, por ejemplo, cristalización, secado por aspersión o el secado por rodillos.

Las dos fuerzas fundamentales que pueden afectar el flujo de los polvos son la cohesión y la fricción. La *cohesión* es la atracción mutua, y la resistencia a la separación de partículas de un mismo material en contacto. La *fricción* es la resistencia ejercida por una partícula contra el movimiento de otra (partícula) en los puntos de contacto, las fuerzas friccionales actúan en una tangente al punto de contacto superficial. La fuerza friccional se incrementa conforme el área de contacto real (microscópica) y el estrés promedio requerido para "cortar" las uniones formadas entre las irregularidades (asperezas) de las partículas en contacto aumentan (16).

Los datos de la tabla 36 demuestran claramente la influencia del tamaño de partícula y el pretratamiento sobre la fluidez de los diferentes tipos de lactosa.

Tabla 36: Características Reológicas y de Densidad de las Lactosas

| Propiedad | M-100 | DCL-11 | DCL-21 |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| Densidad Aparente (g/cm ³) | 0.7319 (0.7319)♣ | 0.6412 (0.7038) | 0.6123 (0.6507) |
| Volumen Aparente (cm ³ /g) | 1.3661 (0.7319) | 1.5594 (0.7038) | 1.6330 (0.6507) |
| Angulo de Reposo Dinámico | 36.58° (6.57) | 30.22° (3.04) | 37.21° (1.62) |
| Angulo de Reposo Estático | 57.87° (2.10) | 45.39° (3.93) | 59.55° (2.33) |
| Velocidad de Flujo (g/s) | 4.39 (3.8017) | 7.39 (3.4075) | No Fluyó |
| Índice de Hausner (V ₀ /V ₅₀₀) | 1.191 (2.237) | 1.144 (0.404) | 1.265 (0.448) |
| Diferencia V ₁₀ -V ₅₀₀ (cm ³) | 1.367 (16.898) | 2.033 (2.839) | 3.033 (1.903) |
| Índice de Compresibilidad (%) [(pc - pa) / pc] [100] | 16.044 (11.53) | 12.5817 (2.9635) | 20.9555 (1.6955) |

♣ los datos entre paréntesis indican el coeficiente de variación

1.4.1. Flujo A través de un Embudo

Las propiedades de flujo de los materiales son críticas para una eficiente operación de tableteo. Un buen flujo de los polvos o granulación a comprimir es necesario para asegurar un mezclado eficiente y aceptable uniformidad de peso de las tabletas. Con un contenido relativamente alto de partículas pequeñas, el flujo de DCL-21 a través del orificio del embudo resultó nulo debido a la gran magnitud de las fuerzas cohesivas entre las partículas de este material. En el caso de DCL-11 que resultó el material con la mejor fluidez seguido de M-100, el flujo se vió facilitado debido a la forma de las partículas y una distribución de tamaños más homogénea.

1.4.2. Angulo de Reposo Estático y Dinámico

Las fuerzas friccionales en los materiales pueden medirse mediante el ángulo de reposo, y es la forma más común de expresar las características de flujo de polvos y granulaciones. El valor exacto del ángulo medido depende del método usado. El valor del ángulo de reposo determinado a partir de métodos donde el polvo "fluye" (cae copiosamente) para formar una pila, es frecuentemente distorsionado por el impacto de las partículas que caen.

Lantz y Schwartz (33) indican que hay varios factores que modifican el ángulo de reposo, como el tamaño de partícula, la forma de la partícula y el contenido de humedad, pero a pesar de ello se pueden hacer ciertas generalizaciones respecto a este parámetro:

- 1.- $\alpha > 60^\circ$ para polvos cohesivos
- 2.- $\alpha < 25^\circ$ para partículas no-cohesivas
- 3.- valores altos de α usualmente significan flujo pobre del material y las partículas son usualmente menores de 75-100 μm .
- 4.- valores bajos de α usualmente significan buenas propiedades de flujo y las partículas son usualmente mayores de malla 60 o 250 μm .

Otros autores indican que para la mayoría de los polvos farmacéuticos, el ángulo de reposo varía entre 25° y 45° , con menores valores de α indicando mejores características. Carstensen (12) nos muestra que ángulos de reposo de 28° - 42° constituyen un buen rango de trabajo para los materiales farmacéuticos.

De acuerdo a los resultados obtenidos, notamos que los valores de ángulo de reposo estático para las lactosas M-100 y DCL-21 nos indica que se trata de materiales muy cohesivos con propiedades de flujo que tienden a ser malas. En el caso de DCL-11 el ángulo de reposo estático se encuentra alrededor de 45° lo cual nos indica propiedades de flujo menores a las óptimas. El ángulo de reposo dinámico resultó menor respecto al estático y satisfactorio para los tres tipos de lactosa.

Los resultados parecen ser el efecto de la forma y la textura de las partículas ya que la lactosa DCL-11 que posee partículas con forma esférica produjo los valores más bajos de ángulo de reposo y conforme las partículas se tornan más irregulares como es el caso de DCL-21 el ángulo de reposo aumenta. Entonces, podemos decir que el material compuesto de partículas esféricas (DCL-11) fluiría más fácilmente que el compuesto de partículas angulares (M-100) y que el constituido por partículas que poseen una forma irregular (DCL-21).

1.4.2. Cinética de Consolidación

Conforme el polvo fluye hacia el interior de la matriz en la tableteadora se arreglará en una estructura que corresponde a la densidad aparente. Lo primero que ocurre es que el polvo se rearregla (se reacomoda y reordena), y se convierte en un "empaquetamiento" de partículas compacto (muy próximas). A esta etapa se le denomina etapa de "rearrreglo" o "reempaquetamiento". La velocidad de rearrreglo de las partículas es obviamente importante en la formación de una tableta. Si la velocidad con la cual un material se rearregla es muy lenta, entonces la compresión puede producir (dar lugar a) fractura y flujo plástico en ciertas regiones antes de que el rearrreglo se alcance en otras regiones. En consecuencia, la compresión producirá tabletas con una menor densidad local en una área en partículas de la misma. Además, se asume que si el rearrreglo no es lo suficientemente rápido y se forma un "hueco" esto nos llevará eventualmente a la formación inadecuada de tabletas con un sustancial espacio vacío (aire) presente (12). La manera cómo se rearreglaron las lactosas se muestra gráficamente en la figura 63.

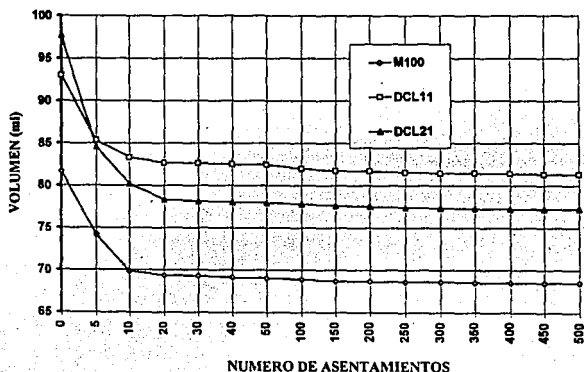


Figura 63. Rearreglo de lactosas

En la figura 64 se presenta el gráfico de $\ln(df-dn/df-d0)$ contra el número de asentamientos, la pendiente es una medida de la velocidad de consolidación.

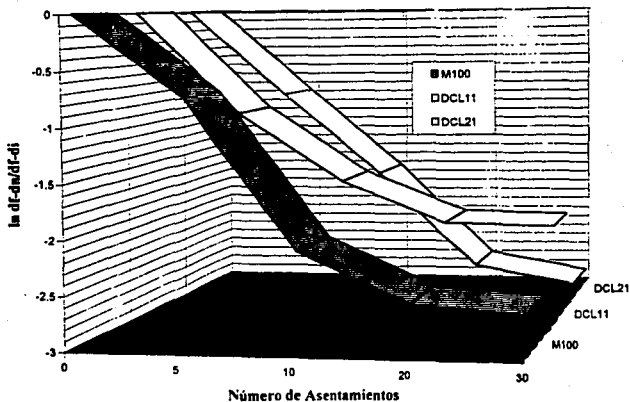


Figura 64. Cinética de consolidación para lactosas

La constante de velocidad de consolidación se calculó a partir de los volúmenes registrados durante la cinética de consolidación y en el caso particular de las lactosas como materia prima, en el análisis de la curva de regresión se incluyeron los datos correspondientes a cero, cinco, diez, veinte, treinta y cuarenta asentamientos. Dichos resultados se muestran en la tabla 37.

Tabla 37: Constantes de Velocidad de Consolidación para Lactosas

| Lactosa | K (n ⁻¹) [◆] | Coefficiente de Correlación Lineal (r) |
|---------|-----------------------------------|--|
| M-100 | 0.0663 | 0.8723 |
| DCL-11 | 0.0461 | 0.8414 |
| DCL-21 | 0.0721 | 0.9157 |

◆ n = número de asentamientos

De acuerdo a lo anterior, es la lactosa DCL-11 la que se reacomoda (rearregla) con mayor velocidad, seguida de M-100 y por último DCL-21.

Neumann y Carr desarrollaron una prueba sencilla para evaluar el flujo comparando los volúmenes aparentes inicial y final y la velocidad de "empaquetamiento" o rearreglo. Una guía empírica para el flujo está dada por el índice de compresibilidad de Carr (75):

$$\text{Compresibilidad (\%)} = (\rho_c - \rho_a / \rho_c)(100)$$

Estrictamente, compresibilidad es un nombre que no corresponde con la realidad, ya que la compresión no está involucrada y el término "consolidación" pudiera ser mejor. Este es un índice simple y su interpretación es como sigue:

Tabla 38 Interpretación del Índice de Carr para el Flujo (75) .

| Índice de Consolidación (%) | Flujo |
|-----------------------------|-------------------|
| 5-15 | Excelente |
| 12-16 | Bueno |
| 18-21 | Regular a Pasable |
| 23-35 | Pobre |
| 33-38 | Muy Pobre |
| >40 | Sumamente Pobre |

De acuerdo con lo anterior, el flujo de DCL-11 es excelente, el de M-100 es Bueno y por último el de DCL-21 es regular.

Un índice similar ha sido definido por Hausner (75):

$$\text{Índice de Hausner} = \rho_{\text{max}} / \rho_{\text{min}}$$

Un índice mayor de 1.25 resulta de un polvo con pobre fluidez. Conforme el valor se acerca a uno, la fluidez del material se torna regular (1.25), buena (1.18-1.19), muy buena (1.14), y excelente (1.1-1.09). Así, DCL-21 posee un flujo regular con tendencia a pobre, M-100 posee buena fluidez y DCL-11 muy buena fluidez.

Una vez más, las propiedades de flujo de los materiales tal como se presentaron en los anteriores índices, son el resultado de la forma y configuración de las partículas.

Por último, el valor de la diferencia de V_{10} - V_{500} nos indica que se presentará un buen flujo del material en la tolva de alimentación si éste es menor de 20 ml. Para los tres materiales estudiados el valor de esta diferencia resultó menor de 20 ml y por tanto parece que los materiales son aptos para fluir a través de la tolva de alimentación hacia la matriz de la tableteadora.

2. Propiedades Reológicas y de Densidad de las Mezclas

Los datos de la Tabla 39 muestran en efecto del tipo de lactosa presente sobre las propiedades reológicas y de densidad de las mezclas para compresión.

Tabla 39: Características Reológicas y de Densidad de las Mezclas para Compresión

| Propiedad | Mezcla con M-100 | Mezcla con DCL-11 | Mezcla con DCL-21 |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| Densidad Aparente (g/cm ³) | 0.8092 (0.3885)♣ | 0.7149 (0.0516) | 0.7022 (0.6693) |
| Angulo de Reposo Estático | 55.44° (4.86) | 51.00° (2.99) | 59.56° (2.58) |
| Velocidad de Flujo Sin Vibración (g/s) | 2.8200 (3.7528) | 3.2667 (2.0383) | 1.9900 (0.8704) |
| Velocidad de Flujo Con Vibración (g/s) | 3.8888 (4.3708) | 3.6846 (8.1776) | 3.1933 (2.1019) |
| Indice de Hausner (V ₀ /V ₅₀₀) | 1.1294 (0.0503) | 1.1101 (0.3807) | 1.1511 (0.7268) |
| Diferencia V ₁₀ -V ₅₀₀ (cm ³) | 2.5 (0.00) | 2.3 (11.50) | 4.2 (13.60) |
| Indice de Compresibilidad (%) [(ρ _c - ρ _a)/ ρ _c][100] | 11.4533 (0.4033) | 10.2539 (7.8615) | 13.1258 (4.8148) |

♣ los números entre paréntesis indican el coeficiente de variación de la prueba

2.1. Densidad Aparente de las Mezclas

Al igual que sucedió con las lactosas de manera individual, la mezcla que contiene M-100 parece que logra un mejor arreglo inicial y por tanto posee la densidad aparente más grande, seguida de la mezcla que contiene DCL-11 y por último la mezcla que contiene la lactosa DCL-21 con la menor densidad aparente, es decir, una menor cantidad de materia por unidad de volumen.

2.2. Angulo de Reposo Estático

El ángulo de reposo estático de las mezclas sigue reflejando las propiedades reológicas de la lactosa que contienen, aunque en general resultaron mayores a los valores obtenidos individualmente para cada lactosa. Esto nos habla del efecto de otros componentes de la mezcla como el activo y desintegrante que por si mismos no poseen buenas propiedades de flujo.

Tomando en cuenta los valores del ángulo de reposo estático, las mezclas exhibieron pobres propiedades de flujo, ya que todos están por arriba de 50°. DCL-11 con partículas esféricas produjo la mezcla con el menor ángulo de reposo estático (51°).

2.3. Velocidad de Flujo Sin Vibración

Esta prueba resultó un buen complemento para la información proporcionada por el ángulo de reposo estático, ya que esta propiedad se vio fuertemente afectada por el tipo de lactosa incluido en la mezcla. Así, tenemos que la mayor velocidad de flujo sin vibración corresponde a la mezcla que contiene DCL-11 (3.26 g/s), seguida de la mezcla que contiene a M-100 (2.82 g/s) y por último la mezcla que contiene a DCL-21, con un flujo de 1.99 g/s solamente.

2.4. Velocidad de Flujo Con Vibración

Esta prueba nos permitió apreciar una disminución en las diferencias de flujo entre las mezclas, debido a que la vibración proporcionada por el equipo facilita el movimiento de los materiales. Así, vemos que bajo las condiciones de prueba, el comportamiento de las mezclas que contienen DCL-11 y M-100 respectivamente, es muy semejante (3.68 y 3.88 g/s, respectivamente). Además, el flujo de la mezcla con DCL-21 resultó mejor al de la prueba sin vibración y con un valor también superior a los 3 g/s. Ya hablamos de que el flujo se vio facilitado por la vibración del equipo, pero no hay que olvidar que las mezclas contienen un lubricante y que este material también contribuye a mejorar el flujo de las mismas.

2.5. Índice de Hausner

El índice de Hausner resultó en todos los casos con un valor muy cercano a uno, lo cual quiere decir que el flujo de las mezclas tiene una calificación de buena para la mezcla que contiene DCL-21, y muy buena en el caso de las mezclas que contienen DCL-11 y M-100, respectivamente.

2.6. Diferencia $V_{10}-V_{500}$

Tal como lo demuestra el valor de densidad aparente, la mezcla que contiene DCL-21 aloja una mayor cantidad de aire entre las partículas y después de los asentamientos la diferencia entre el volumen que ocupaba la mezcla a los 10 asentamientos y la misma mezcla después de 500 asentamientos resultó de 4.2 cm³, que sigue siendo menor de 20 cm³, pero que fue el mayor entre los materiales estudiados. Las otras dos mezclas resultaron con una diferencia de 2.5 cm³ y 2.3 cm³ los cual nos muestra que pueden fluir adecuadamente para un proceso de tableado.

2.7 Índice de Compresibilidad (%)

El índice de compresibilidad confirma que el flujo de las mezclas es adecuado, y en este caso en particular resultaron con una calificación de excelente ya que todos los valores se encuentran por abajo del 15%.

2.8. Cinética de Consolidación

El rearreglo de las mezclas para compresión se muestra gráficamente en la figura 65, donde podemos observar las características de densificación de los tres materiales. Es notorio que el proceso de densificación para la mezcla que contiene DCL-21 es mayor, de hecho comienza con la menor densidad aparente y termina con una densidad compacta (consolidada) mayor que la mezcla que contiene a DCL-11. En el caso de la mezcla que contiene M-100, tanto la densidad aparente inicial como la densidad final es la mayor de las tres mezclas, pero la razón de cambio en la densidad es muy similar al de la mezcla con DCL-11.

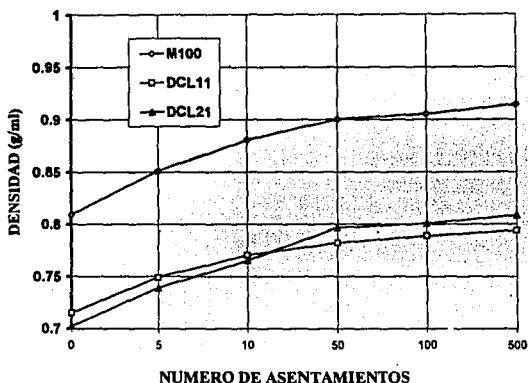
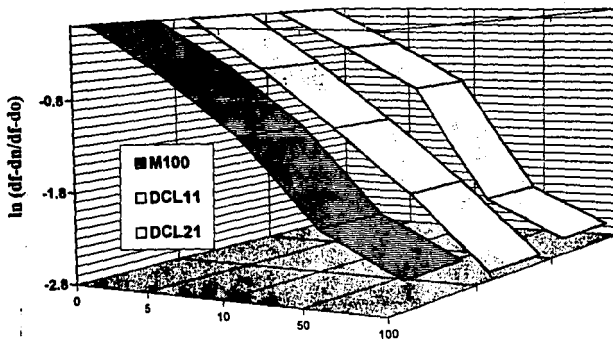


Figura 65. Rearreglo de las mezclas para compresión

La figura 66 muestra el gráfico empleado para calcular la constante de velocidad de consolidación para cada una de las mezclas. Los resultados se resumen en la Tabla 40.



NUMERO DE ASENTAMIENTOS

Figura 66. Cinética de consolidación de las mezclas para compresión.

Tabla 40: Constante de Velocidad de Consolidación de las Mezclas para Compresión

| Mezcla que Contiene a la Lactosa | K (n ⁻¹) [▲] | Coefficiente de Correlación Lineal [®] |
|----------------------------------|-----------------------------------|---|
| M-100 | 0.0357 | 0.9286 |
| DCL-11 | 0.0320 | 0.8923 |
| DCL-21 | 0.0407 | 0.9769 |

▲ n = número de asentamientos.

Nota: la constante de velocidad de consolidación se calculó con los valores obtenidos hasta un número de asentamientos igual a 50.

En general podemos decir que las características de densidad y reológicas de las mezclas para compresión nos han mostrado que las diferencias que observamos cuando evaluamos a las lactosas individualmente, disminuyeron al incluirlas en una formulación probablemente debido a las propiedades del activo y de excipientes como el lubricante y el agente desintegrante. Sin embargo, aún es notorio el efecto de las partículas esféricas de DCL-11, de los cristales relativamente lisos de M-100, y de las partículas irregulares con textura rugosa de DCL-21. En conclusión podríamos decir que las diferencias observadas en las propiedades de consolidación de las mezclas son un reflejo de las diferencias en el diámetro y morfología de las partículas de la lactosa que contienen.

3. Estudio de los Compactos

3.1. Dureza

En general las tabletas deben ser lo suficientemente duras para resistir el rompimiento durante el empaque, transporte y manejo (manipulación) normal, y suficientemente "suaves" para poder ser partidas, si es que el paciente debe tomar la mitad de la tableta. Medimos la fuerza (en kilogramos) necesaria para romper las tabletas. Generalmente una fuerza de 3 a 4 kilogramos se considera como mínimo para una dureza satisfactoria de la tableta. La tabla 41 muestra las características farmacotécnicas de los comprimidos.

Tabla 41: Características Farmacotécnicas de los Comprimidos

| Lactosa | Fuerza de Compresión (Ton) | Masa (g) | Espesor (mm) | Dureza (kgf) | Friabilidad (%) | Tiempo de Desintegración (min) |
|---------|----------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|-----------------|--------------------------------|
| M-100 | 2 | 0.4920 (0.8088)♣ | 3.4075 (0.5376) | 4.30 (9.4147) | 8.30 | 0.25 |
| M-100 | 4 | 0.4938 (0.2582) | 3.3150 (0.7091) | 6.00 (20.0308) | 16.04 | 0.28 |
| DCL-11 | 2 | 0.4924 (0.4189) | 3.4775 (0.7339) | 6.672 (13.7034) | 4.99 | 0.36 |
| DCL-11 | 4 | 0.4934 (0.3492) | 3.3100 (0.6199) | 11.3320 (12.9217) | 4.36 | 0.40 |
| DCL-21 | 2 | 0.4949 (0.2961) | 3.4200 (1.2000) | 11.575 (13.6231) | 4.11 | 3.33 |
| DCL-21 | 4 | 0.4966 (0.1524) | 3.2700 (0.7685) | 19.22 (10.3119) | 2.96 | 5.81 |

♣ Los números entre paréntesis indican el coeficiente de variación

Los resultados indican diferencias significativas en las propiedades aglutinantes de los diferentes tipos de lactosa. Los resultados de dureza se encuentran representados gráficamente en la figura 67. Como podemos observar, para una misma fuerza de compresión, la lactosa DCL-21 resultó en durezas considerablemente mayores a las de DCL-11 y M-100, además mostró un fuerte incremento en la dureza con la fuerza de compresión. La lactosa DCL-11 también mostró durezas elevadas y un incremento moderado en relación a la fuerza de compresión aplicada. En cambio, la lactosa M-100 exhibió las durezas más bajas y sólo un ligero cambio en la dureza con la fuerza de compresión.

Podemos empezar a hacer varias consideraciones respecto a los factores responsables de tan marcadas diferencias en las propiedades aglutinantes de los materiales estudiados. Primeramente podríamos considerar el efecto del tamaño de partícula sobre la dureza de las tabletas.

La mayoría de los estudios indica que la dureza del compacto generalmente tiende a incrementarse conforme disminuye el tamaño de partícula y se han propuesto diversos mecanismos de consolidación con el objeto de explicar las variaciones en las propiedades aglutinantes (22, 23). Por una parte, se ha sugerido que una disminución en el tamaño de partícula provoca un aumento en las fuerzas cohesivas y friccionales, resultando en tabletas más duras, mientras que por otro lado se presume que la dureza de la tableta será función del área total de enlace (70).

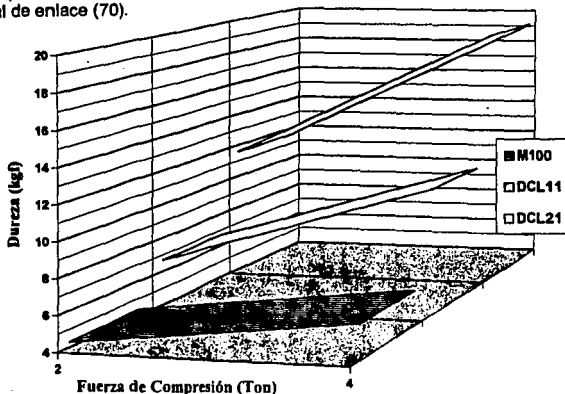


Figura 67. Perfil de dureza para tabletas con diferente tipo de lactosa

En nuestro caso y como lo demuestra el análisis de distribución de tamaño de partícula, la lactosa DCL-21 posee el diámetro promedio más grande y sin embargo resultó en las tabletas más duras. El único efecto probable a este respecto podría estar dado por el mayor porcentaje de "finos" (partículas menores de 57 micrómetros) en la distribución de tamaños de la lactosa DCL-21. No debemos olvidar que las características de las partículas del material inicial y los cambios provocados por la reducción de volumen pueden ser de sustancial importancia para las características de los comprimidos (27).

Ahora podemos enfocar nuestra atención en el enlace mediante atrapamiento mecánico que por definición depende de la forma de las partículas. En el caso de DCL-21 que posee partículas con formas irregulares, el atrapamiento mecánico puede ser un factor determinante. Al observar las fotografías de microscopía electrónica y los resultados de dureza podemos decir que en general un incremento en la rugosidad de la superficie de la partícula resultará en compactos más resistentes.

Además, las diferencias en morfología entre los tipos granulares (DCL-21 y DCL-11) y no granulares (M-100) de lactosa están caracterizadas por diferencias en área superficial específica (50). La estructura de las partículas de DCL-21 presenta una gran superficie para enlace, que resulta en su buena compresibilidad.

Adicionalmente, tenemos la menor resistencia mecánica de los cristales de lactosa anhidra en comparación a los cristales de lactosa monohidratada (78, 79). Las diferencias han sido atribuidas a diferencias fundamentales en la estructura cristalina interna de los dos tipos de lactosa (79). Parece que durante el proceso de deshidratación la remoción del agua de cristalización resulta en la ruptura del orden cristalino. Esta desorganización puede explicar diferencias en el grado y naturaleza del mecanismo de fragmentación (78).

Por lo que sabemos, las características de deformación de una sustancia no están afectadas principalmente por la composición química, sino por la estructura cristalográfica. En partículas cristalinas, el látice cristalino regular requiere de gran energía para inducir (provocar) deformación, mientras que el estado amorfo carece de un sistema cristalino ordenado, por lo cual la deformación ocurre con mayor facilidad (69). De acuerdo con esto y haciendo referencia al análisis de cristalinidad de los materiales podemos decir que conforme aumenta el contenido de material amorfo, también existe un incremento en la dureza de las tabletas. Es así que la lactosa DCL-21 con 26.268% de material amorfo en su estructura produjo claramente las tabletas más duras, seguido de la lactosa DCL-11 con 18.816% de amorfo y por último la lactosa M-100 con sólo un 6.924% de material amorfo produjo las tabletas más débiles.

La diferencia fundamental entre la lactosa M-100 (lactosa monohidratada) y DCL-11 (lactosa monohidratada obtenida mediante un secado por aspersión) es la presencia en la última de material amorfo en la superficie de partículas esféricas. Si tal como lo observamos, la lactosa monohidratada tiene por sí misma pobres propiedades aglutinantes, entonces la parte amorfa del excipiente es obviamente la responsable de un importante incremento en la compactabilidad.

Es probable que el material amorfo proporcione o mantenga enlaces más fuertes y además que evite en parte la recuperación elástica (71).

Parece entonces que la dureza final de los compactos es una función compleja de 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 de volumen y el mecanismo de enlace dominante.

Los diferentes tipos de lactosa poseen diferentes propiedades aglutinantes y el incremento en la dureza del compacto se debe probablemente a un incremento en el área superficial de enlace y a la presencia de lactosa amorfa.

3.2. Friabilidad

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

De acuerdo a los resultados de friabilidad en la tabla 41, nos damos cuenta de que todos los comprimidos resultaron friables. De hecho, el menor porcentaje de friabilidad (2.96) se obtuvo empleando la lactosa DCL-21 y una fuerza de compresión de cuatro toneladas. En el caso de la lactosa DCL-21 y una fuerza de compresión de dos toneladas la friabilidad resultó mayor del cuatro por ciento. También empleando la lactosa DCL-11 y más independiente de fuerza de compresión, la friabilidad fue mayor del cuatro por ciento. Las tabletas más friables se obtuvieron en la compresión de la mezcla que incluyó a la lactosa M-100, además, cuando se produjeron las tabletas empleando cuatro toneladas éstas resultaron sumamente frágiles, llegandose a romper en su mayor parte algunas de las tabletas durante la prueba.

La figura 68 ilustra los resultados de friabilidad respecto a la fuerza de compresión para los tres tipos de lactosa. Estos resultados son indicativos de una propiedad mecánica inadecuada (inapropiada), no sólo de un tipo particular de lactosa sino de alguno de los materiales incluidos en la mezcla, de una combinación de dos o más de ellos, o de la mezcla en general.

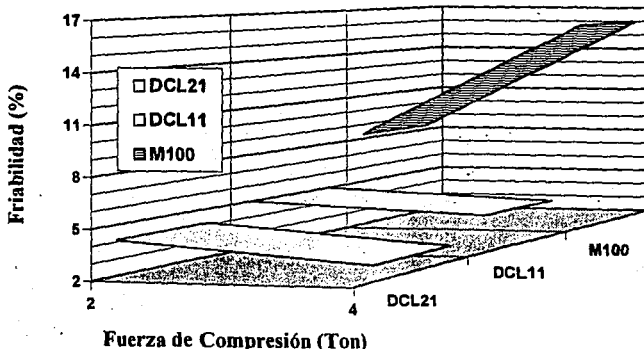


Figura 68. Friabilidad en función de la fuerza de compresión y el tipo de lactosa.

Los resultados pueden ser el efecto de un material con un gran componente elástico y si consideramos que materiales como la lactosa poseen un pequeño componente elástico, entonces tendríamos que pensar en que la friabilidad de las tabletas puede ser debida al acetaminofén. Adicionalmente podemos considerar que la lactosa M-100 posee un comportamiento elástico relativamente mayor.

3.3. Tiempo de Desintegración.

Después de que el paciente ingiere una tableta, el ingrediente activo de la tableta se libera en el lumen del tracto gastrointestinal. La sustancia activa debe penetrar la pared del estómago y del intestino, y debe pasar a través de la membrana de los vasos sanguíneos que se encuentran en la pared del tracto gastrointestinal y subsecuentemente incorporarse al torrente sanguíneo. De aquí la sustancia activa es distribuida al interior de los tejidos corporales para alcanzar el lugar donde debe ejercer su acción farmacológica o terapéutica. La penetración de la pared gastrointestinal y la incorporación al torrente sanguíneo, sólo ocurre cuando el medicamento está en solución, ya que si se encuentra en forma sólida, primero debe disolverse en el jugo gastrointestinal antes de ser absorbido. Si después de la ingestión de la tableta, esta forma sólida permanece intacta, el medicamento se disolverá "superficialmente" porque la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie del sólido, y la superficie exterior de una tableta es bastante pequeña. Por lo tanto es probable que con una disolución lenta la tableta se excrete sin haberse desintegrado en su totalidad. En este caso sólo una fracción de la sustancia activa ha sido absorbida y la acción deseada no se lleva a cabo.

Para evitar este problema, la tableta debe desintegrarse en el estómago e intestino en pequeñas partículas, de modo que el área superficial expuesta al medio de disolución sea más grande. La velocidad de disolución de una tableta entera es bastante pequeña, pero la velocidad de disolución de los gránulos o aglomerados de la tableta es rápida. Ordinariamente la tableta deberá desintegrarse en 15 minutos (Farmacoepa Europea) o 30 minutos (USP).

La tabla 41 muestra los tiempos de desintegración de las tabletas en función de la fuerza de compresión y del tipo de lactosa empleada en la formulación. Los resultados nos indican una gran diferencia entre las propiedades de desintegración de las tabletas comprimidas con diferentes lactosas. La figura 69 ilustra estos resultados de forma gráfica.

Como podemos observar, las tabletas comprimidas con lactosas del tipo α -monohidratada, es decir, M-100 y DCL-11 desintegraron rápidamente en agua probablemente como resultado de la rápida penetración de líquido en las tabletas y la disolución de los enlaces. El mismo efecto se observó aún cuando se emplearon cuatro toneladas en la fuerza de compresión.

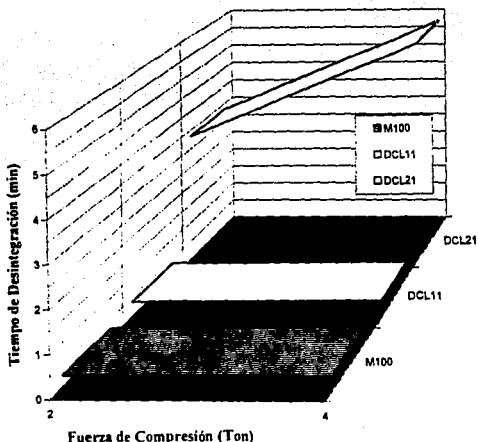


Figura 69. Tiempo de desintegración en función de la fuerza de compresión y el tipo de lactosa.

En las tabletas de lactosa DCL-21 no se observó una desintegración completa en contacto con el agua sino una disolución de las tabletas durante la prueba. Además, los tiempos de desintegración son prolongados aún tomando en cuenta los valores de dureza. El tiempo de desintegración resultó dependiente de la fuerza de compresión usada. Este efecto fue atribuido a una combinación de poros pequeños y a la precipitación de α -lactosa anhidra disuelta como α -lactosa monohidratada, en el curso de la penetración (65). Esta precipitación es un efecto de la pequeña solubilidad inicial de la α -lactosa monohidratada en comparación a la α -lactosa anhidra. En el caso de β -lactosa de un secado por rodillos la pobre desintegración de las tabletas de fue atribuida a la presencia de aproximadamente 20% de α -lactosa anhidra en el producto y a los pequeños poros de las tabletas (65). Otros estudios han hecho referencia a un incremento en la viscosidad del líquido penetrante debido a la disolución del material de la tableta durante el proceso de penetración como un factor que puede retardar la "adquisición de agua". La viscosidad del líquido penetrante y la diferencia en el tamaño de los poros de las tabletas de lactosa no explican totalmente la incompleta y lenta penetración de agua y la falta de desintegración de las tabletas que contienen α -lactosa anhidra o β -lactosa de un secado por rodillos. Debe existir otro factor con un efecto negativo (supresor) sobre la penetración de agua en las tabletas y podemos asumir que este factor es la diferencia en la solubilidad inicial de los diferentes tipos de lactosa en agua.

De acuerdo a lo anterior, durante la penetración de agua en las tabletas sólo una cantidad limitada de agua entra en contacto con el sólido. Cuando este sólido es α -lactosa anhidra, después de una disolución inicial rápida, precipitará α -lactosa como resultado de su menor solubilidad inicial. Esta precipitación puede tener un efecto marcado sobre la penetración de agua en poros pequeños donde la velocidad de penetración es tan baja, que se necesita más tiempo para disolver la lactosa. Además, los poros pequeños primeramente serán cerrados (obstruidos) por la precipitación de α -lactosa monohidratada, lo que provocará la incompleta penetración de agua en la tableta y la incompleta desintegración de la misma.

También se ha demostrado que el tiempo de desintegración se incrementa considerablemente en la compactación de tabletas con 15% o 30% de lactosa amorfa (72). Además, que las tabletas comprimidas con muestras que contienen altos porcentajes de lactosa amorfa disuelven lentamente y que en estos productos el tiempo de desintegración resultó fuertemente afectado por la presión de compactación (72).

Las tabletas comprimidas con β -lactosa anhidra (DCL-21) que contiene un alto porcentaje de lactosa amorfa disolvieron lentamente y como ya se mencionó antes, el tiempo de desintegración resultó fuertemente afectado por la fuerza de compresión.

El efecto "negativo" del componente amorfo sobre la desintegración de las tabletas ha sido explicado mostrando el comportamiento de disolución de la lactosa amorfa en agua (72). La solubilidad inicial de la lactosa amorfa es mayor que la de cualquier lactosa cristalina. Cuando la sustancia amorfa entra en contacto con el agua, la superficie (exterior) se disuelve formando un gel viscoso el cual incluye la cristalización de lactosa. Consecuentemente, la parte interna del material se encuentra en su mayor parte seco (no húmedo). Por esta razón es obvio que la penetración de agua en las tabletas será obstaculizada o impedida por altos porcentajes de lactosa amorfa. El efecto también dependerá del tamaño de poro ya que con el incremento en la presión de compactación se da un cambio hacia un menor tamaño de poro. En poros pequeños la velocidad de penetración del agua es lenta y el área superficial es relativamente grande, como una consecuencia la lactosa amorfa se disolverá y cristalizará rápidamente, incrementando así el tiempo de desintegración (72).

3.4. Espesor

El espesor de las tabletas resultó afectado por el tipo de lactosa y la fuerza de compresión. La figura 70 ilustra el cambio en el espesor provocado por el incremento en la fuerza de compresión para cada tipo de lactosa. Estos resultados pueden ser indicativos de diferencias en el comportamiento de consolidación y compactación entre los diferentes tipos de lactosa.

Tomando en cuenta que la fragmentación es el principal mecanismo de reducción de volumen para la lactosa, podemos pensar en que un espesor más pequeño es producto de una fragmentación más intensa y que los diferentes tipos de lactosa poseen diferentes tendencias a la fragmentación. Por lo tanto, el incremento en la dureza de las tabletas y la disminución en su espesor se deben probablemente a un incremento en la fragmentación y consecuentemente en el área superficial de enlace.

Los resultados nos indican que la lactosa DCL-21 y DCL-11 muestran un mayor incremento en la fragmentación durante la compresión y esto puede explicar en parte el aumento en la capacidad aglutinante de estos dos tipos de lactosa en comparación con la lactosa M-100 que mostró una menor tendencia a la fragmentación y por tanto una baja dureza en las tabletas.

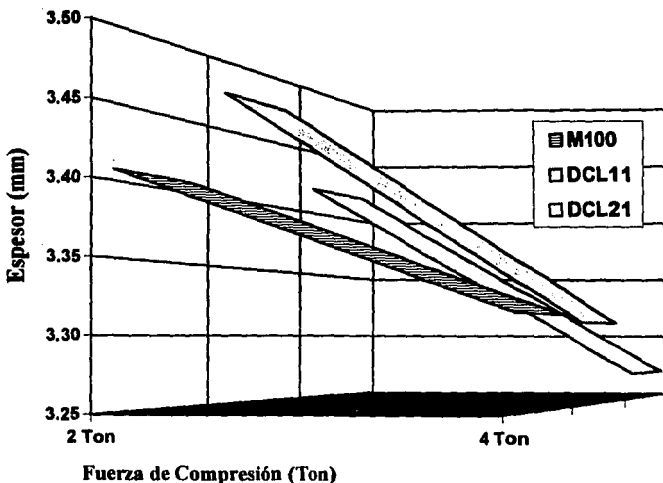


Figura 70. Espesor de las tabletas en función de la fuerza de compresión y del tipo de lactosa

Las diferencias en morfología entre los diferentes tipos de lactosa se mostraron en la disminución en el espesor de las tabletas (aumento de densidad del compacto), cuando se produjeron tabletas con la mayor fuerza de compresión. Este fenómeno lo pudieramos atribuir a la deformación de la estructura microporosa de DCL-21 y DCL-11 en compresión.

4. MODELIZACION

Los datos obtenidos experimentalmente se procesaron empleando el programa estadístico S.A.S. (Statistics Analysis System, SAS Institute Inc., 1990).

Los resultados de la modelización de las respuestas a nivel de comprimidos se muestran en la tabla 42.

Un parámetro tiene más influencia sobre una respuesta (Y_i) cuando provoca una mayor variabilidad de la respuesta como resultado de un cambio en los niveles de este parámetro. En otras palabras, cuando en un modelo de respuesta, un coeficiente posee una alta probabilidad de no ser nulo (>95), tiene una influencia significativa sobre la respuesta. Este criterio nos permite simplificar los modelos eliminando los coeficientes no significativos.

Tabla 42: Resumen de los Modelos Obtenidos para las Variables de Respuesta.

| Respuesta | Parámetro | Coficiente | Probabilidad del Coeficiente | r^2 | Probabilidad del Modelo |
|--|--------------------|------------|------------------------------|-------|-------------------------|
| Y1 Dureza (resistencia a la ruptura) (kgf) | Ordenada al Origen | 9.849833 | 0.9989 | 0.926 | 0.9799 |
| | X1 | 5.123750 | 0.9872 | | |
| | X2 | 2.334166 | 0.9417 | | |
| Y2 Friabilidad (%) | Ordenada al Origen | 7.104698 | 0.9952 | 0.683 | 0.9576 |
| | X1* | -4.473640 | 0.9576 | | |
| Y3 Tiempo de Desintegración (min) | Ordenada al Origen | 1.738333 | 0.9560 | 0.682 | 0.9574 |
| | X1 | 2.152500 | 0.9574 | | |
| Y4 Espesor (mm) | Ordenada al Origen | 3.366666 | 0.9999 | 0.874 | 0.9939 |
| | X2 | -0.068333 | 0.9939 | | |

* En este caso la variable X1 (Tipo de lactosa), está representada por el porcentaje de material amorfo en cada material.

Cuando un modelo de respuesta posee un coeficiente de correlación (r^2) bajo, se trata de un modelo insuficiente para predecir las respuestas concernientes. La deficiencia puede tener como origen, un error experimental elevado o una inadecuación del modelo postulado. Además, no hay que olvidar que algunas de las respuestas están explicadas por efectos cuadráticos y si en el análisis se contempla un ajuste a una función lineal, el valor del coeficiente de correlación tiende a disminuir.

4.1. Y1 = Dureza (resistencia a la ruptura)

El modelo obtenido para Y1 nos permitió determinar que el 92.60% de la variación en la dureza de los comprimidos está explicada por el cambio en el Tipo de Lactosa (X1), y la Fuerza de Compresión (X2).

$$Y1 = \text{Dureza (kgf)} = 9.849833 + 5.123750 (X1) + 2.334166 (X2) \\ r^2 = 0.926074$$

La mayor contribución a la dureza se da por el tipo de lactosa y la fuerza de compresión también tiene un efecto significativo sobre la respuesta pero su coeficiente nos indica que tiene una menor contribución. De acuerdo al valor del coeficiente de correlación podemos decir que nuestro modelo explica gran parte de la variación observada experimentalmente en la dureza de los compactos. Sin embargo, el modelo podría adecuarse más a la realidad experimental si aportamos una mayor cantidad de información como pudiera ser el área superficial de cada lactosa antes de comprimir, el área superficial específica interna de los compactos, el grado de fragmentación de cada lactosa dentro de este sistema en particular, y también podríamos lograr una mayor adecuación del modelo reduciendo el error experimental. La tabla 43 nos muestra que la mayor predicción se obtiene cuando empleamos lactosa DCL-11 y que el error en la predicción empleando lactosa M-100 y DCL-21, respectivamente, es muy similar. La figura 71 muestra un gráfico de valores observados experimentalmente contra los que predice el modelo para la dureza de las tabletas.

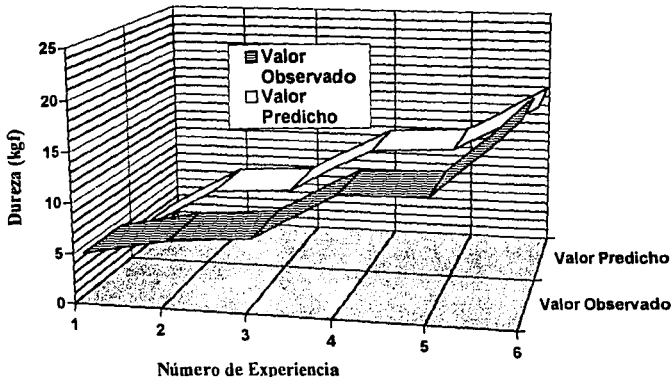


Figura 71. Capacidad de predicción del modelo para dureza.

Tabla 43: Estimación del Modelo para Dureza

| Número de Experiencia | Valor Observado | Valor Predicho | Residual |
|-----------------------|-----------------|----------------|----------|
| 1 | 4.3000 | 2.3919 | 1.9080 |
| 2 | 6.0000 | 7.0602 | -1.0602 |
| 3 | 6.6720 | 7.5156 | -0.8436 |
| 4 | 11.3320 | 12.1840 | -0.8520 |
| 5 | 11.5750 | 12.6394 | -1.0644 |
| 6 | 19.2200 | 17.3077 | 1.9122 |

4.2. Y2 = Friabilidad

El modelo obtenido para la friabilidad de las tabletas nos permitió observar que el 68.34% de la variación de la friabilidad esta dado por el cambio en el tipo de lactosa, y por tanto en el porcentaje de material amorfo. El modelo par la friabilidad es:

$$Y2 = \text{Friabilidad (\%)} = 7.104698 - 4.473640 (X1)$$

$$r^2 = 0.683424$$

$$\text{Probabilidad del Modelo} = 0.9576$$

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos decir que el modelo no es capaz de estimar adecuadamente la respuesta. Sin embargo, es importante notar que el signo negativo del coeficiente para X1 nos indica que la friabilidad disminuye conforme el porcentaje de material amorfo se incrementa; tal vez esto quiera decir que el material amorfo es capaz de evitar en cierto grado la recuperación elástica, y de mantener también en cierto grado la integridad de las tabletas. Una vez más la inadecuación del modelo puede ser a causa de la falta de información y al error experimental. La información que considero necesaria para obtener un modelo confiable sería por ejemplo la evaluación de tabletas de lactosa sin ningún otro excipiente, y la determinación del efecto que provoca la adición de todos y cada uno de los demás ingredientes de la formulación. Además, una evaluación al microscopio de los comprimidos obtenidos para detectar la presencia de defectos producidos, por ejemplo, por la recuperación elástica de los componentes.

Tabla 44: Estimación del Modelo para Friabilidad

| Número de Experiencia | Valor Observado | Valor Predicho | Residual |
|-----------------------|-----------------|----------------|----------|
| 1 | 8.3000 | 11.5783 | -3.2783 |
| 2 | 16.040 | 11.5783 | 4.4616 |
| 3 | 4.9900 | 6.1706 | -1.1806 |
| 4 | 4.3600 | 6.1706 | -1.8106 |
| 5 | 4.1100 | 2.6310 | 1.4789 |
| 6 | 2.9600 | 2.6310 | 0.3289 |

Los resultados sobre la estimación de la friabilidad empleando el modelo, parecen indicar que los valores no tienen mucho que ver con las variables estudiadas. Si bien es obvio que empleando lactosa DCL-21 se obtienen los porcentajes de friabilidad más bajos y el mejor ajuste del modelo, es evidente que deben existir otros factores con influencia significativa sobre la friabilidad de las tabletas y que no controlamos. En otras palabras, existen otros factores, diferentes del tipo de lactosa y de la fuerza de compresión, que determinan el porcentaje de friabilidad de los comprimidos. La Figura 72 muestra de manera gráfica los resultados de la tabla 44.

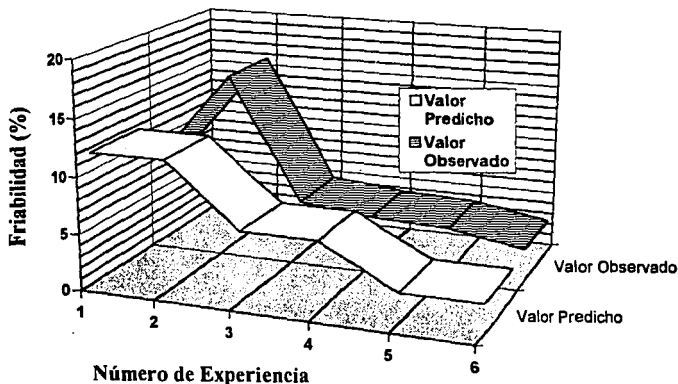


Figura 72. Capacidad de predicción del modelo para Friabilidad

4.3. Y3 = Tiempo de Desintegración

El análisis del modelo obtenido para el tiempo de desintegración, nos permitió detectar que el 68.27% de la variación de esta respuesta está explicada por la variación en el tipo de lactosa (X1).

$$Y3 = \text{Tiempo de Desintegración (min)} = 1.738333 + 2.1525 (X1)$$

$$r^2 = 0.682750$$

Probabilidad del Modelo = 0.9574

Los resultados muestran que el tiempo de desintegración está determinado por el tipo de lactosa y por el signo positivo del coeficiente notamos que el tiempo se incrementa en el siguiente orden M-100<DCL-11<DCL-21.

Cuando hablamos de que es el tipo de lactosa el que determina el tiempo de desintegración (en un 68.27%), nos estamos refiriendo a todo un conjunto de características englobadas por ese término. Es evidente que el orden establecido anteriormente lo podemos correlacionar a la forma y textura de las partículas, es decir que conforme cambiamos de M-100 a DCL-11 y por último a DCL-21, estamos introduciendo partículas cada vez más irregulares (muy probablemente con una área superficial mayor), y también una mayor cantidad de lactosa amorfa que como ya vimos, puede ser la responsable de efectos negativos sobre el tiempo de desintegración.

Tabla 45: Estimación del Modelo para Tiempo de Desintegración

| Número de Experiencia | Valor Observado | Valor Predicho | Residual |
|-----------------------|-----------------|----------------|----------|
| 1 | 0.2500 | -0.4141 | 0.6641 |
| 2 | 0.2800 | -0.4141 | 0.6941 |
| 3 | 0.3600 | 1.7383 | -1.3783 |
| 4 | 0.4000 | 1.7383 | -1.3383 |
| 5 | 3.3300 | 3.8908 | -0.5608 |
| 6 | 5.8100 | 3.8908 | 1.9191 |

Este modelo no nos permite predecir de forma adecuada el tiempo de desintegración (ver tabla 45). El gráfico de la figura 73 muestra la estimación del modelo para el tiempo de desintegración.

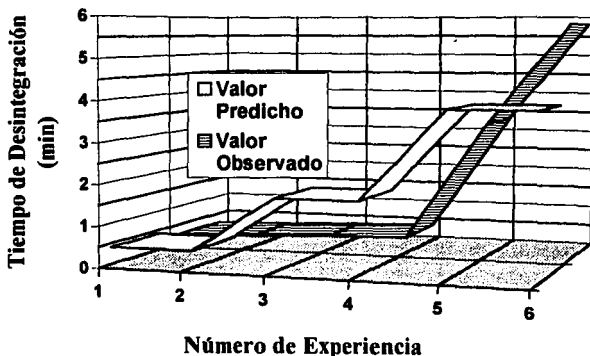


Figura 73. Capacidad de predicción del modelo para tiempo de desintegración

Cuando hablamos de que es el tipo de lactosa el que determina el tiempo de desintegración (en un 68.27%), nos estamos refiriendo a todo un conjunto de características englobadas por ese término. Es evidente que el orden establecido anteriormente lo podemos correlacionar a la forma y textura de las partículas, es decir que conforme cambiamos de M-100 a DCL-11 y por último a DCL-21, estamos introduciendo partículas cada vez más irregulares (muy probablemente con una área superficial mayor), y también una mayor cantidad de lactosa amorfa que como ya vimos, puede ser la responsable de efectos negativos sobre el tiempo de desintegración.

Tabla 45: Estimación del Modelo para Tiempo de Desintegración

| Número de Experiencia | Valor Observado | Valor Predicho | Residual |
|-----------------------|-----------------|----------------|----------|
| 1 | 0.2500 | -0.4141 | 0.6641 |
| 2 | 0.2800 | -0.4141 | 0.6941 |
| 3 | 0.3600 | 1.7383 | -1.3783 |
| 4 | 0.4000 | 1.7383 | -1.3383 |
| 5 | 3.3300 | 3.8908 | -0.5608 |
| 6 | 5.8100 | 3.8908 | 1.9191 |

Este modelo no nos permite predecir de forma adecuada el tiempo de desintegración (ver tabla 45). El gráfico de la figura 73 muestra la estimación del modelo para el tiempo de desintegración.

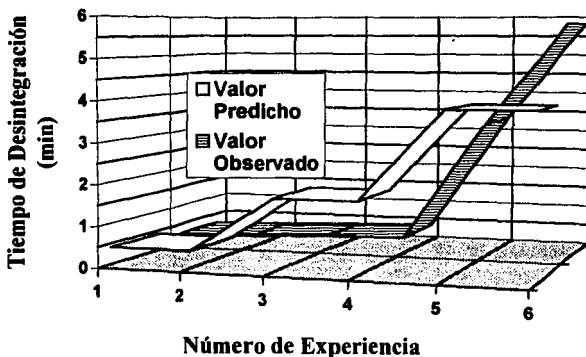


Figura 73. Capacidad de predicción del modelo para tiempo de desintegración

En este caso también podemos pensar en que existen otros factores que determinan esta respuesta y que nosotros no controlamos. Por ejemplo, sería interesante realizar pruebas de desintegración a tabletas de diferentes tipos de lactosa en medios con diferente viscosidad. De esta manera podríamos evaluar el efecto provocado en el tiempo de desintegración por un líquido penetrante con diferente viscosidad, y pondríamos a prueba la tesis que soporta la idea de la formación de un gel viscoso que incluye la cristalización de la lactosa sobre la superficie de las tabletas y que impide la penetración de agua en las mismas. También sería interesante medir el tamaño y la distribución de tamaño de poros en las tabletas de lactosa conforme aumentamos la fuerza de compresión. Otro estudio podría incluir el efecto de cantidades cada vez mayores de material amorfo sobre la desintegración de tabletas de lactosa. Y por último, la optimización de la desintegración de tabletas de lactosa con un elevado contenido de material amorfo mediante el uso de agentes desintegrantes con diferentes características.

4.4. Y4 = Espesor

El modelo para el Espesor nos permite explicar que el 87.49% de la variación en esta respuesta esta dado por la variación en la fuerza de compresión.

$$Y4 = \text{Espesor (mm)} = 3.3666 - 0.06833 (X2)$$

$$r^2 = 0.874951$$

Probabilidad del Modelo = 0.9939

Los resultados nos indican que el modelo es confiable para estimar el espesor de las tabletas. Podemos observar un signo negativo acompañando al coeficiente para la fuerza de compresión (X2), lo cual quiere decir que conforme aumentamos la fuerza de compresión, existe una disminución en el espesor de los comprimidos.

Tabla 46: Estimación del Modelo para Espesor

| Número de Experiencia | Valor Observado | Valor Predicho | Residual |
|-----------------------|-----------------|----------------|----------|
| 1 | 3.4075 | 3.4350 | -0.0275 |
| 2 | 3.3150 | 3.2983 | 0.0166 |
| 3 | 3.4775 | 3.4350 | 0.0425 |
| 4 | 3.3100 | 3.2983 | 0.0116 |
| 5 | 3.4200 | 3.4350 | -0.0150 |
| 6 | 3.2700 | 3.2983 | -0.02833 |

Los resultados indican una dependencia casi exclusiva del espesor de las tabletas (87.49%) con la fuerza de compresión.

Parece ser que independientemente del tipo de lactosa, el espesor de las tabletas toma un valor determinado por la fuerza de compresión, por ejemplo, a 2 toneladas de presión el espesor adquiere un valor de 3.43 mm y a 4 toneladas de presión el valor del espesor se sitúa en 3.29 mm (ver tabla 46). La figura 74 muestra el gráfico de valores observados contra los que predice el modelo para el espesor de las tabletas.

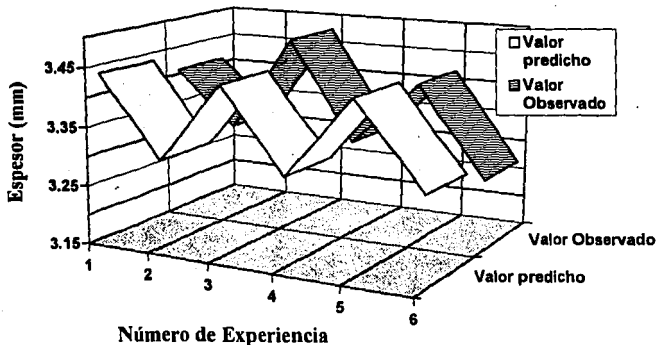


Figura 74. Capacidad de predicción del modelo para espesor

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Efectivamente, se evaluaron y compararon las propiedades físicas y mecánicas de tres diferentes tipos de lactosa para compresión directa. Se estudió la influencia y se cuantificó el efecto de dichas propiedades sobre las características de tabletas obtenidas a partir de una fórmula base, llegando a la conclusión de que:

1. Los tres tipos de lactosa difieren en morfología y textura de las partículas. Tal como se demostró mediante el uso de la Microscopía Electrónica de Barrido, M-100 está formada de cristales individuales con formas angulares y superficie relativamente lisa. DCL-11 está formada de aglomerados esféricos de cristales unidos por lactosa amorfa. DCL-21 está formada de agregados de microcristales con superficie rugosa.
2. Entre las lactosas existen diferencias significativas en cristalinidad. De acuerdo con los difractogramas y el análisis de cristalinidad, esta propiedad lleva el siguiente orden : M100>DCL-11>DCL-21.
3. La diferencia en la estructura química de los materiales se evidenció por la presencia de una banda a los 3527.8 cm^{-1} , que representa -OH enlazado para M-100 y DCL-11. Por lo demás, los espectros de los tres materiales son muy similares y es difícil correlacionar diferencias en los perfiles con diferencias estructurales.
4. El comportamiento térmico nos permitió caracterizar a M-100 y DCL-11 como α -lactosas monohidratadas, con un pico de deshidratación a 134°C y 147.3°C , y un pico de fusión 215.2°C y 213.2°C respectivamente. DCL-21 es una β -lactosa anhidra, con un pico de fusión a 235°C . En todos los casos, después de la fusión comienza la carbonización y descomposición de los materiales.
5. El análisis termogravimétrico y la pérdida al secado mostraron que el contenido de agua de M-100 y DCL-11 es de alrededor del 5% (en su mayor parte agua de cristalización), mientras que para DCL-21 es de 0.3% (agua de adsorción).
6. Las propiedades de flujo son el efecto de la forma, textura y distribución de tamaño de las partículas que conforman a cada material. Así, el material compuesto de partículas esféricas y con una distribución de tamaño más homogénea (DCL-11), fluiría más fácilmente que el compuesto de partículas angulares (M-100), y que el constituido por partículas que poseen forma irregulares con textura rugosa y distribución de tamaño más amplia con gran cantidad de partículas finas (DCL-21).

7. Las diferencias en las propiedades de flujo y consolidación de las mezclas son un reflejo de las diferencias en el diámetro y morfología de las partículas de la lactosa que contienen. Sin embargo, la presencia de lubricante en las mezclas contribuye a mejorar el flujo de las mezclas y a reducir las diferencias en las propiedades de flujo observadas de manera individual para cada una de las lactosas.

8. Existen diferencias significativas en las propiedades aglutinantes de los diferentes tipos de lactosa. En conclusión, se encontró que la compactabilidad de las lactosas está determinada por: a) la estructura cristalina interna del material (tipo químico α o β , la presencia de agua de cristalización); b) el contenido de material amorfo; c) el tamaño, forma y textura del material inicial; y por lo tanto, d) la reducción de volumen y el mecanismo de enlace dominante.

9. Dentro de la familia de lactosas y en el campo estudiado cada una responde a diversos requerimientos y especificaciones: si la propiedad tecnológica requerida en particular es el flujo, M-100 y DCL-11 son materiales adecuados debido a su fácil manejo. Si además la compresibilidad es tomada en cuenta, DCL-11 y DCL-21 (Con la adición de un lubricante adecuado o en una formulación que lo contenga), son materiales convenientes para lograr un buen flujo y para desarrollar cohesión bajo presión. La lactosa M-100 mostró una baja dureza de las tabletas, por lo tanto, no es un aglutinante adecuado para compresión directa. Sin embargo, puede incluirse en un sistema para compresión directa debido a sus buenas propiedades de flujo, con la adición de otro aglutinante,

10. El modelo obtenido para la dureza nos permitió determinar que el 92.60% de la variación en la dureza de los comprimidos se explica por el cambio en el tipo de lactosa (X_1), y la fuerza de Compresión (X_2). El modelo obtenido es: $Y_1 = \text{Dureza (kgf)} = 9.849833 + 5.123750 (X_1) + 2.334166 (X_2)$. Con una probabilidad de 0.9799, y una $r^2 = 0.926074$.

11. El modelo para friabilidad nos permitió observar que el 68.34% de la variación en la friabilidad se da por el cambio en el tipo de lactosa (por tanto en el % de material amorfo). El modelo es: $Y_2 = \text{Friabilidad (\%)} = 7.104698 - 4.473640 (X_1)$. Con una probabilidad de 0.9576, y una $r^2 = 0.683424$. El signo negativo que acompaña al coeficiente de X_1 es indicativo de que la friabilidad disminuye conforme el porcentaje de amorfo aumenta.

12. El análisis del modelo para tiempo de desintegración nos permitió detectar que el 68.27% de la variación de la respuesta se explica por la variación en el tipo de lactosa (X_1). El modelo obtenido es: $Y_3 = \text{Tiempo de Desintegración (min)} = 1.738333 + 2.1525 (X_1)$. Con una probabilidad de 0.9574 y una $r^2 = 0.682750$. Por tanto, el tiempo de desintegración está determinado principalmente por el tipo de lactosa que incluye, entre otras características, la forma y textura de las partículas, y el porcentaje de lactosa amorfa que puede ser la responsable de efectos negativos sobre el tiempo de desintegración.

12. El modelo para espesor nos permite explicar el 87.49% de la variación en esta respuesta por la variación en la fuerza de compresión. El modelo es: $Y_4 = \text{Espesor (mm)} = 3.3666 - 0.06833 (X_2)$. Con una probabilidad de 0.9939, y una $r^2 = 0.874951$. El signo negativo que acompaña al coeficiente para X_2 nos indica que conforme aumentamos la fuerza de compresión el espesor de las tabletas disminuye.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Ahlneck Claes and Alderborn Göran, "Moisture Adsorption and Tableting I. Effect on Volume Reduction Properties and Tablet Strength for Some Crystalline Materials". *International Journal of Pharmaceutics*, 54, 131-141 (1989).
2. Ahlneck Claes and Alderborn Göran, "Moisture Adsorption and Tableting II. The Effect on Tensile Strength and Air Permeability of the Relative Humidity During Storage of Tablets of 3 Crystalline Materials". *International Journal of Pharmaceutics*, 56, 143-150 (1989).
3. Ando Hidenobu, Watanabe Sumio, Ohwaki Takayuki and Miyake Yasuo., "Crystallization of Excipients in Tablets". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(2), 128-131 (1985).
4. Angberg M., Nyström C. And Castensson S., "Evaluation of Heat-Conduction Microcalorimetry in Pharmaceutical Stability Studies III. Crystallographic Changes Due to Water Vapour Uptake in Anhydrous Lactose Powder". *International Journal of Pharmaceutics*, 73, 209-220 (1991).
5. Banker Gilbert S. and Peck Garnet E., "Tablet Formulation and Design" en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Volumen 1. Editado por Herbert A. Lieberman y Leon Lachman . Marcel Dekker, Inc., New York.
6. Basedow Amo M., Müschl Gernot A. and Schmidt Peter C., "Sorbitol Instant an Excipient with Unique Tableting Properties". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12(11-13), 2061-2089 (1986).
7. Bergeron M., Laurin P. and Tawashi R., "Effects of Particle Morphology in Selecting Pharmaceutical Excipients". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12(6), 915-926 (1986).
8. Bos C.E., Bolhuis G.K., Lerk C.F. and Duineveld C.A.A., "Evaluation of Modified Rice Starch, a New Excipient for Direct Compression". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18(1), 93-106 (1992).
9. Brittain Harry G., "Raw Materials". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15(13), 2083-2103 (1989).
10. Brittain Harry, Sachs Clifford and Fiorelli Kenneth. "Physical Characterization of Pharmaceutical Excipients: Practical Examples". *Pharmaceutical Technology*, October, 38-52 (1991).
11. Broadhead J., Edmond Rouan S.K. and Rhodes C.T., "The Spray Drying of Pharmaceuticals", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18(11&12), 1169-1206 (1992)
12. Carstensen J.T. "Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena". Academic Press, New York, 1980.

13. Carstensen J.T., Pitkin Courtney. "Effect of Particle Shape on Some Bulk Solid Properties". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16(1), 1-12 (1990).
14. Celik Metin and Driscoll Colleen E., "An Overview of the Effects of Some Physico-chemical and Mechanical Characteristics of Particulates on the Compaction and Post-Compaction Properties of Compacts". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17&18), 2119-2141 (1993).
15. Danserau Richard and Peck Garnet E., "The Effect of Variability in the Physical and Chemical Properties of Magnesium Stearate on the Properties of Compressed Tablets". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15(6), 975-999 (1987).
16. Dawoodbhai Shabbir and Rhodes Christopher T., "The Effect of Moisture on Powder Flow on Compaction and Physical Stability of Tablets". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15(10), 1577-1600 (1989).
17. DMV (De Melkindustrie Veghel), "Pharmatose® Leading in Lactose", The Netherlands, 1st December 1989.
18. Fonner Dale E., Anderson Neil R. and Banker Gilbert S., "Granulation and Tablet Characteristics" en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Volumen 2, Editado por Herbert A. Lieberman y Leon Lachman. Marcel Dekker, Inc. New York.
19. Ford James L. and Timmins Peter. "Pharmaceutical Thermal Analysis: Techniques and Applications". Ellis Horwood Limited, 1989.
20. Gordon Marc S. And Chowan Zak T., "Manipulation of Naproxen Particle Morphology Via the Spherical Crystallization Technique to Achieve a Directly Compressible Raw Material". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16(8), 1279-1290 (1990).
21. Hess Hans. "Tablets Under the Microscope". *Pharmaceutical Technology International*, October, 18-39, 54 (1978).
22. Hiestand E.N., "Tablet Bond I. A Theoretical Model". *International Journal of Pharmaceutics*, 67, 217-229 (1991).
23. Hiestand E.N., and Smith D.P. "Tablet Bond II. Experimental Check of Model". *International Journal of Pharmaceutics*, 67, 231-246 (1991).
24. Jetzer W., Leuenberger H. and Sucker H., "The Compressibility and Compactibility of Pharmaceutical Powders". *Pharmaceutical Technology*, April, 33-39 (1983).
25. Karehill P.G. and Nyström C., "Studies on Direct Compression of Tablets XXI. Investigation of Bonding Mechanism of Some Directly Compressed Materials by Strength Characterization in Media with Different Dielectric Constants (Relative Permittivity)". *International Journal of Pharmaceutics*, 61, 251-260 (1990).

26. Karehill P.G. and Nyström C., "Studies on Direct Compression of Tablets XXII. Investigation of Strength Increase Upon Ageing and Bonding Mechanisms for Some Plastically Deforming Materials". *International Journal of Pharmaceutics*, 64, 27-34 (1990).
27. Karehill P.G., Glazer M. and Nyström C., "Studies on Direct Compression of Tablets XXIII. The Importance of Surface Roughness for the Compactability of Some Directly Compressible Materials with Different Bonding and Volume Reduction Properties". *International Journal of Pharmaceutics*, 64, 35-43 (1990).
28. Kiesvara Juha and Yliruusi Jouko, "The Use of Washburn Method in Determining the Contact Angles of Lactose Powder", *International Journal of Pharmaceutics*, 92, 81-88 (1993).
29. Kopp S., Beyer C., Graf E., Kubel F. And Doelker E., "Methodology for a Better Evaluation of the Relation Between Mechanical Strength of Solids and Polymorphic Form". *J. Pharm. Pharmacol.*, 41, 79-82 (1989).
30. Kussendrager K., Bolhuis G.K. and van Leur H., **Conferencia Sobre Lactosas DMV** (De Melkindustrie Veghel).
31. Kussendrager K.D., P. de Hoog and J. van Leverink, "Some Physical Properties of Spray-Dried Lactose with Respect to Stability and Compression". *Acta Pharm.Suec.* 18, 94-95 (1981)
32. Lantz Russell J., "Size Reduction" en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volumen 2, Editado por Herbert A. Lieberman y Leon Lachman. Marcel Dekker, Inc. New York.
33. Lantz Russell J. and Swartz Joseph B. "Mixing" en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volumen 2, Editado por Herbert A. Lieberman y Leon Lachman. Marcel Dekker, Inc. New York.
34. Lerk C.F., Andrae A.C., de Boer A.H., Bolhuis G.K., Zuurman K., de Hoog P., Kussendrager K. and van Leverink J., "Increased Binding Capacity and Flowability of α -Lactose Monohydrate After Dehydration". *J.Pharm. Pharmacol.*, 35, 747-748 (1983).
35. Lerk Coenraad F., "Consolidation and Compaction of Lactose". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17&18), 2359-2398 (1993).
36. Leuenberger H., Bonny J.D., Lerk C.F. and Vromans H., "Relation Between Crushing Strength and Internal Specific Surface Area of Lactose Compacts". *International Journal of Pharmaceutics*, 52, 91-100 (1989).
37. Marshall K., en "Theory and Practice of Industrial Pharmacy" editado por Lachman L., Lieberman H. And J. Kanig. 3ª Edición, Lea and Febiger, Philadelphia, p.66 (1986).

38. Matsumoto T., Kaneniwa N., Higuchi S. and Otsuka M., "Effects of Temperature and Pressure During Compression on Polymorphic Transformation and Crushing Strength of Chlorpropamide Tablets". *J.Pharm. Pharmacol.*, 43, 74-78 (1991).
39. Mbali-Pemba C., Chulia D. and Deleuil M.A., "Analysis of the Tablettability of Particulate Materials, Physical and Mechanical Characterization of Different Grades of Lactose". 6th International Conference on Pharmaceutical Technology, Association of Pharmacie Galénique Industrielle, Paris, 2,3 y 4 June 1992.
40. Molokhia A.M., Al-Shora H.I. and Hammad A.A., "Aging of Tablets Prepared By Direct Compression of Bases with Different Moisture Content". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 13(9-11), 1933-1946 (1987).
41. Mollan Matthew J. And Celik Metin, "Characterization of Directly Compressible Maltodextrins Manufactured by Three Different Processes". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17&18), 2335-2358 (1993).
42. Muñoz A., Monedero C., Velasco V., Payán T., Muñoz N. And Jimenez R., "Rheology and Compression Characteristics of Lactose Based Direct Compression Excipients". *International Journal of Pharmaceutics*, 95, 201-207 (1993).
43. Nyqvist Håkan, "Preformulation Studies of Drug Substances for Solid Dosage Forms". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12(7), 953-968 (1986).
44. Nyström Christer, Alderbom Göran, Duberg Margareta and Karehill Per-Gunnar. "Bonding Surface Area and Bonding Mechanism -Two Important Factors for the Understanding of Powder Compactability". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17&18), 2143-2196 (1993).
45. Otsuka Makoto, Gao Jian and Matsuda Yoshihisa, "Effect of Mixer and Mixing Time on the Pharmaceutical Properties of Theophylline Tablets Containing Various Kinds of Lactose as Diluents". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(3), 333-348 (1993).
46. Patel Nagin K. and Patel Indravaadan, "The Effect of Selected Direct Compression Excipients on the Stability of Aspirin as a Model Hydrolyzable Drug". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14(1), 77-98 (1988).
47. Ragnarsson G. and Sjögren J., "Force-Displacement Measurements in Tableting". *J.Pharm. Pharmacol.*, 37, 145-150 (1985).
48. Riepma K.A., Lerk C.F., de Boer A.H., Bolhuis G.K. and Kussendrager K.D., "Consolidation and Compaction of Powder Mixtures I. Binary Mixtures of Same Particle Size Fractions of Different Types of Crystalline Lactose". *International Journal of Pharmaceutics*, 66, 47-52 (1990).

49. Riepma K.A., Veenstra J., de Boer A.H., Bolhuis G.K., Zuurman K., Lerk C.F. and Vromans H., "Consolidation and Compaction of Powder Mixtures II. Binary Mixtures of Different Particle Size Fractions of α -Lactose Monohydrate". *International Journal of Pharmaceutics*, 78, 9-15 (1991).
50. Riepma K.A., Zuurman K., Bolhuis G.K., de Boer A.H. and Lerk C.F., "Consolidation and Compaction of Powder Mixtures III. Binary Mixtures of Different Particle Size Fractions of Different Types of Crystalline Lactose". *International Journal of Pharmaceutics*, 85, 121-128 (1992).
51. Riepma K.A., Dekker B.G. and Lerk C.F., "The Effect of Moisture Sorption on the Strength and Internal Surface Area of Lactose Tablets". *International Journal of Pharmaceutics*, 87, 149-159 (1992).
52. Riepma K.A., Vromans H., Zuurman K. and Lerk C.F., "The Effect of Dry Granulation on the Consolidation and Compaction of Crystalline Lactose". *International Journal of Pharmaceutics*, 97, 29-38 (1993).
53. Roberts R.J. and Rowe R.C., "The Effect of Punch Velocity on the Compaction of a Variety of Materials". *J.Pharm. Pharmacol.*, 37, 377-384 (1985).
54. Roberts R.J. and Rowe R.C., "The Effect of the Relationship Between Punch Velocity and Particle Size on the Compaction Behaviour of Materials with Varying Deformation Mechanisms". *J.Pharm. Pharmacol.*, 38, 567-571 (1986).
55. Roberts R.J. and Rowe R.C., "Brittle/Ductile Behaviour in Pharmaceutical Materials Used in Tableting". *International Journal of Pharmaceutics*, 36, 205-209 (1987).
56. Shangraw R.F., Wallace J.W. and Bowers F.M., "Morphology and Functionality in Tablet Excipients for Direct Compression: Part I.", *Pharmaceutical Technology*, September, p.68 (1981).
57. Shangraw R.F., Wallace J.W. and Bowers F.M., "Morphology and Functionality in Tablet Excipients for Direct Compression: Part II.", *Pharmaceutical Technology*, October, p.44 (1981).
58. Shangraw R.F., Wallace J.W. and Bowers F.M., "Morphology and Functionality in Tablet Excipients for Direct Compression", *Pharmaceutical Technology*, June, 138-145 (1987).
59. Sheik-Salem M., Alkaysi H. and Fell J.T., "The Tensile Strength of Tablets of Binary Mixtures Lubricated with Magnesium Stearate", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14(7), 895-903 (1988).
60. Sheth Bhogi B., Bandelin Fred J. and Shangraw Ralph F., "Compressed Tablets" en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Volumen 1, Editado por Herbert A. Lieberman y Leon Lachman. Marcel Dekker, Inc. New York.

81. Shukla Atul J. and Price James C., "Effect of Moisture Content on Compression Properties of Directly Compressible High Beta-Content Anhydrous Lactose", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(15), 2087-2081 (1991).
82. Staniforth John N., "The Design and Use of Tableting Excipients", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17&18), 2273-2308 (1993).
83. Thwaites P.M., Mashadi A.B. and Moore W.D., "An Investigation of the Effect of High Speed Mixing on the Mechanical and Physical Properties of Direct Compression Lactose", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(4), 503-517 (1991).
84. Thwaites P.M., "The Effect of Mixing Time and Mixer Intensity on the Compression Properties of Tabletose®", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18(18), 2001-2010 (1992).
85. Van Kamp H.V., Bolhuis G.K., Kussendrager K.D. and Lerk C.F., "Studies on Tableting Properties of Lactose IV. Disolution and Disintegration Properties of Different Types of Crystalline Lactose", *International Journal of Pharmaceutics*, 28, 229-238 (1988).
86. Van Kamp H.V., Bolhuis G.K. and Lerk C.F., "Studies on Tableting Properties of Lactose V. Effects of Both Lubrication and Addition of Disintegrants on Properties of Tablets Prepared From Different Types of Crystalline Lactose", *Acta Pharm. Suec.*, 23, 217-230 (1986).
87. Veester S. and Bolstelle R., "Influence of Structure and Size of Crystalline Aggregates on their Compression Ability", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18(5), 539-560 (1992).
88. Vogel Peter J. and Schmidt Peter C., "Force-Time Curves of a Modern Rotary Tablet Machine II. Influence of Compression Force and Tableting Speed on the Deformation Mechanisms of Pharmaceutical Substances", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(15), 1917-1930 (1993).
89. Vromans H., Bolhuis G.K., Lerk C.F., Kussendrager K.D. and Bosch H., "Studies on Tableting Properties of Lactose IV. Consolidation and Compaction of Spray-Dried Amorphous Lactose", *Acta Pharm. Suec.*, 23, 231-240 (1986).
70. Vromans H., de Boer A.H., Bolhuis G.K. and Lerk C.F., "Studies on Tableting Properties of Lactose; The Effect of Initial Particle Size on Binding Properties and Dehydration Characteristics of α -Lactose Monohydrate", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12(11-13), 1715-1730 (1986).
71. Vromans H., Bolhuis G.K., Lerk C.F., van de Biggelaar H. and Bosch H., "Studies on Tableting Properties of Lactose VII. The Effects of Variations in Primary Particle Size and Percentage of Amosphous Lactose in Spray Dried Lactose Products", *International Journal of Pharmaceutics*, 35, 29-37 (1987).

72. Vromans H., Bolhuis G.K., Lerk C.F. and Kussendrager K.D., "Studies on Tableting Properties of Lactose VIII. The Effect of Variations in Primary Particle Size, Percentage of Amorphous Lactose and Addition of a Disintegrant on the Disintegration of Spray-Dried Lactose Tablets", *International Journal of Pharmaceutics*, 39, 201-206 (1987).
73. Vromans H., Bolhuis G.K., Lerk C.F. and Kussendrager K.D., "Studies of Tableting Properties of Lactose IX. The Relationship Between Particle Structure and Compactibility of Crystalline Lactose", *International Journal of Pharmaceutics*, 39, 207-212 (1987).
74. Wallace J.W., Capozzi J.T. and Shangraw R.F., "Performance of Pharmaceutical Filler/Binders as Related to Methods of Powder Characterization", *Pharmaceutical Technology*, September, 94-104 (1983).
75. Wells James I., "Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances", Ellis Horwood Limited.
76. Whiteman Marshall and Yarwood Richard J., "Variations in Lactose NF from Two Different Sources and their Influence on Tablet Properties", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18(11), 1815-1827 (1990).
77. Wong D.Y.T. and Aulton M.E., "Modification of the Mechanical Properties of Alpha Lactose Monohydrate Crystals by Adjustment of Growth Conditions", *J.Pharm. Pharmacol.*, 39, Suppl 124P (1987).
78. Wong D.Y.T., Wright P. and Aulton M.E., "The Deformation of Alpha-Lactose Monohydrate and Anhydrous Alpha-Lactose Monocrystals", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14(15-17), 2109-2126 (1988).
79. Wong D.Y.T., Waring M.J., Wright P. and Aulton M.E., "Elucidation of the Compressive Deformation Behaviour of α -Lactose Monohydrate and Anhydrous α -Lactose Single Crystals by Mechanical Strength and Acoustic Emission Analyses", *International Journal of Pharmaceutics*, 72, 233-241 (1991).
80. Wong L.W. and Pilpel N., "Effect of Particle Shape on the Mixing of Powders", *J.Pharm. Pharmacol.*, 42, 1-6 (1990).
81. Wong L.W. and Pilpel N., "Effect of Particle Shape on the Mechanical Properties of Powders", *International Journal of Pharmaceutics*, 59, 145-154 (1990).
82. York Peter, "Crystal Engineering and Particle Design for the Powder Compaction Process", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18(6&7), 677-721 (1992).

ANEXO 1

Esquema que ilustra las condiciones en que se llevó a cabo la prueba de flujo a través de un embudo (Lactosas), velocidad de flujo sin vibración (mezclas), y ángulo de reposo dinámico (lactosas).

