

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO SOBRE EL MECANISMO DE COMPRESIÓN DE EXCIPIENTES
CELULOSICOS Y DE LACTOSA PARA COMPRESIÓN DIRECTA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

TORRES XOLALPA NORMA

MÉXICO, D. F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

Vocal RAÚL LUGO VILLEGAS

Secretario IVÁN ALEJANDRO FRANCO MORALES

1er Suplente ANGÉL ÁVILA VILLAGRÁN

2do Suplente EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR


Sitio en donde se desarrolló el tema:

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Desarrollo farmacéutico.
Planta baja del Edificio "A"
Av. Universidad 3000 Col. Copilco-Universidad C.P. 04510 Del. Coyoacán, D.F.
Tel: 56223733




M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos

Asesor



Dr. Efrén Hernández Baltazar
Supervisor Técnico



Norma Torres Xolalpa
Sustentante

A Dios y a la Virgen de Juquila:
Por haberme dado la vida y sobre todo la
fuerza para poder realizarme como persona
y profesionista.

A la Universidad Nacional Autónoma de México:
Mi Máxima Casa de Estudios

A mí Querida Facultad de Química

A mí Madre Norma Xolalpa Ramírez

Por darme el amor, la entrega, dedicación y sacrificio. Con todo mi cariño y eterno agradecimiento.

A mí padre J. Refugio Torres Quiñones

Por darme el amor, apoyo y enseñarme siempre a luchar por mis ideales, gracias por ser mi padre
Con todo mi amor.

A mi hermano Oscar Torres Xolalpa
Por apoyarme en todo y sobre todo tener la gran
bendición de ser tú hermana.

A Paty, Oscarín y a mi niña Brisa (in memoriam)
Por llegar a mi vida y ser una alegría en ella.

A mis cuatro queridos abuelos.

Por haberme dado a mis padres. Gracias.

A Víctor A. Alvarado Jiménez

Por ser una persona muy especial en mi vida y en
mi corazón, pichicuas

A las familias Letona Xolalpa, Xolalpa Mata,
Calva Xolalpa y Xolalpa Ricardi, gracias por todo
su apoyo.

A M. en C Ma. del Socorro Alpizar R. y Dr. Efrén
Hernández Baltazar, por haberme permitido
realizar el presente trabajo, y más por ser mis
amigos y mis profesores un ejemplo a seguir.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	3
2.1	Objetivo general	4
2.2	Objetivos particulares	4
2.3	Hipótesis	4
III.	MARCO TEÓRICO	5
3.1	TABLETAS	6
3.1.1	Características de las Tabletas	7
3.2	TABLETAS COMPRIMIDAS	8
3.2.1	Clasificación de las Tabletas Comprimidas	8
3.3	COMPOSICIÓN GENERAL	9
3.3.1	Excipientes	9
3.3.1.1	Clasificación de los excipientes utilizados en la fabricación	9
3.3.2	Caracterización reológica de un granulado o polvo	11
3.4	ALGUNAS PROPIEDADES IMPORTANTES DE POLVOS PARA TABLETAS	12
3.4.1	Deformación	12
3.5	MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS	16
3.5.1	Granulación vía húmeda	17
3.5.2	Granulación vía seca	17
3.5.3	Compresión directa	18
3.6	TRANSMISIÓN DEL EFECTO DE FUERZAS MASIVAS EXTERNAS	18
3.6.1	Compresión	18
3.6.1.1	Compresión directa	19
3.6.2	Consolidación	20
3.6.2.1	Comportamiento de polvos mixtos en el proceso de Compresión	21
3.7	TABLETEADO	23
3.7.1	Ciclo de prensa de punzón simple	24
3.7.1.1	Sistema geométrico	26

3.7.1.2	Perfiles fuerza-tiempo	27
3.7.2	Comprensibilidad	28
3.7.2.1	Graficas de Heckel	30
3.7.2.2	Distribución de densidad en compactos	31
3.7.2.3	Efectos de fricción	32
3.7.3	Eliminación de la carga y eyección de la tableta	33
3.7.3.1	Eliminación o aplicación de la carga	34
3.7.3.2	Eyección	34
3.7.4	Potencial de consolidación	35
3.7.4.1	Fuerza de compactación contra fuerza de la tableta	35
3.7.4.2	Energía involucrada en la compactación	36
3.7.5	Trabajo de compactación	37
3.7.5.1	Fuerza de rompimiento	38
3.8	REGRESIÓN LINEAL	38
3.9	MONOGRAFÍAS DE EXCIPIENTES EMPLEADOS	39
3.9.1	Arbocel (Celulosa Polvo)	39
3.9.2	Ludipress (lactosa monohidratada, kollidon 30 y kollidon CL)	42
3.9.3	Estearato de magnesio	46
3.9.4	Prosolv HD 90 (Celulosa microcristalina silicificada- SMCC)	49
IV.	DESARROLLO EXPERIMENTAL	52
4.1	MÉTODO	53
4.2	EXCIPIENTES	56
4.2.1	Arbocel (Celulosa Polvo)	56
4.2.2	Ludipress (lactosa monohidratada, kollidon 30 y kollidon CL)	56
4.2.3	Prosolv HD 90 (Celulosa microcristalina silicificada- SMCC)	56
4.3	EQUIPO	57
4.3.1	Balanza Mettler Toledo	57
4.3.2	Durómetro Schleuniger	57
4.3.3	Desintegrador Equipar	57
4.3.4	Determinador De Densidad Compactada	57
4.3.5	Flujometro	58
4.3.6	Prensa Hidráulica Perkin Elmer	58

4.3.7	Vernier	58
V.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	59
5.1	RESULTADOS REOLÓGICOS	60
5.1.1	Distribución de Tamaño de Partícula	60
5.1.2	Ángulo de reposo	62
5.1.3	Densidad Aparente (δ_{apa}), Densidad Compactada (δ_{comp}), Índice de compresibilidad (%C), Densidad Verdadera (δ_v) y Porosidad	62
5.1.4	Velocidad de flujo	63
5.2	RESULTADOS DE LAS TABLETAS OBTENIDAS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN	64
5.3	RESULTADOS APLICANDO LOS MODELOS MATEMATICOS	68
5.3.1	Porosidad	68
5.3.2	Modelo de Fell-Newton	69
5.3.3	Modelo de Shapiro	71
5.3.4	Modelo de Heckel	73
5.3.5	Modelo de Walter	75
VI.	Conclusiones	77
VII.	Bibliografía	79
VIII.	Anexos	82
	Anexo 8.0	83
	Anexo 8.1	85
	Anexo 8.2	94
	Anexo 8.3	103
	Anexo 8.4	112

I. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas, que contienen fármacos y excipientes como diluyentes, que se preparan por métodos de compresión o moldeado.

El uso de comprimidos ha ido en aumento ya que es una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante y al consumidor (paciente).

Los excipientes son los componentes de un medicamento que no tienen actividad farmacológica, su función principal es la de facilitar la administración del fármaco y brindarle estabilidad física, química y biológica al fármaco.

Las innovaciones que han surgido en las máquinas de comprimir han buscado por resultado obtener un incremento en el rendimiento de los procesos de compresión, mejorando la calidad del producto.

La compresión se define como la disminución de volumen de un polvo bajo presión, y la compactación es la posibilidad de que un polvo forme parte de un comprimido de cierta fuerza o dureza.

Durante la compresión, el volumen del material está reducido, mientras se produce el desplazamiento de la fase gaseosa (el aire). Aumentando la fuerza más allá de cierto límite se llega a la deformación de la partícula y reestructuración.

En este presente trabajo se muestra la importancia que tiene la evaluación reológica; para lo cual se realizará la caracterización física de agentes de compresión directa, como lo son los excipientes Arbocel A 300 (Celulosa), Prosolv HD 90 (Celulosa microcristalina silicificada) y Ludipress (Lactosa monohidratada, Kollidon 30 y Kollidon CL), permitiéndonos apreciar los beneficios que cada uno de ellos aporta en una forma farmacéutica, analizando dicho comportamiento con modelos matemáticos.

II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 OBJETIVO GENERAL

❖ Evaluar el comportamiento de compresión y compactación de excipientes celulósicos y de lactosa para compresión directa mediante el uso de modelos matemáticos (Fell-Newton, Shapiro, Heckel y Walter).

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

❖ Evaluar reológicamente los excipientes Arbocel A 300 (Celulosa), Prosolv HD 90 (Celulosa microcristalina silicificada) y Ludipress (Lactosa monohidratada, Kollidon 30 y Kollidon CL).

❖ Determinar el comportamiento que presentan los excipientes Arbocel A 300 (Celulosa), Prosolv HD 90 (Celulosa microcristalina silicificada) y Ludipress (Lactosa monohidratada, Kollidon 30 y Kollidon CL) en la formación de matrices por compresión directa y la relación con la porosidad.

❖ Evaluar las características finales del comprimido (masa, resistencia a la ruptura, diámetro, altura, tiempo de desintegración) para así seleccionar al mejor excipiente.

2.3 HIPÓTESIS

❖ La resistencia a la ruptura es directamente proporcional a la fuerza de compresión, dependiendo del comportamiento de cada excipiente al ser sometido a diferentes fuerzas de compactación.

III. MARCO TEÓRICO

MARCO TEÓRICO

3.1 TABLETAS

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, cuyo método de fabricación incluye la compresión o el moldeo, las cuales contienen principios activos con o sin excipientes.¹⁴

Las tabletas pueden ser de liberación controlada, para disolverse en la boca, sublinguales o ser masticadas, son formas farmacéuticas de mayor popularidad y aceptación. Existen ventajas y desventajas de las tabletas, las cuales son:¹²

Tabla 1. Ventajas de las tabletas

	PACIENTE	FABRICANTE
ventajas	❖ Exactitud de dosis	❖ Sencillez en su manufactura
	❖ Fácil transporte	❖ Estabilidad
	❖ Fácil administración	❖ Fácil manejo, transportación y venta
	❖ Fácil compra	❖ Costo de fabricación bajo
	❖ Fácil identificación	❖ Diversidad de formas

Tabla 2. Desventajas de las tabletas

desventajas	❖ NO PUEDE ADMINISTRARSE EN PACIENTES INCONCIENTES, BEBÉS, ANCIANOS Y PERSONAS CON TRASTORNOS GÁSTRICOS
	❖ Algunos principios activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad
	❖ Fármacos líquidos difícilmente se pueden presentar en esta forma farmacéutica
	❖ Dosis muy altas o muy pequeñas dificultad la uniformidad o la compresión
	❖ Fármacos higroscópicos presentan dificultad en su manufactura

3.1.1 Características de las Tabletass¹⁰

Para obtener tabletas de calidad es indispensable contar con un polvo ó granulado que cumpla con las siguientes características como lo son:

- ❖ Buena fluidez y lubricación.
- ❖ Resistencia mecánica y adecuada compresibilidad.
- ❖ Tiempo de desintegración de acuerdo a las necesidades requeridas.
- ❖ Tener un grado de dispersión de tamaño de granulo homogéneo.

Además se evalúan las propiedades de las tabletas obtenidas por compresión, las cuales deben resistir golpes, abrasión, que sufren durante la misma manufactura, acondicionamiento, traslado y uso. Los parámetros a evaluar son: ¹⁰

- ❖ Descripción: Se evalúa el aspecto de las tabletas (forma, dimensiones, color, textura, olor y sabor).
- ❖ Uniformidad de contenido: El peso de la tableta debe ser uniforme.
- ❖ Dureza: Es la resistencia a la tensión, como una medida de la cohesión de un comprimido actuando sobre el diámetro de la tableta y que es capaz de romperlas.
- ❖ Friabilidad: Es la abrasión de la tableta con escasa pérdida de material.
- ❖ Tiempo de desintegración: Es el tiempo en que la tableta se desintegra en gránulos o partículas de polvo, sin implicar su disolución; en un medio de agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.
- ❖ % Disolución: Las tabletas se someten a condiciones controladas para evaluar la liberación del fármaco en un medio de disolución, una velocidad y un tiempo determinado.

Las tabletas deben ser elegantes, para evaluar esto consideramos aspectos como su color, dimensiones, presencia de logos y variedad de formas.

3.2 TABLETAS COMPRIMIDAS¹⁴

Se forman por compresión y no contienen cubiertas especiales se utilizan materiales en polvo, cristalinos o granulares; se emplean excipientes como aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes.

3.2.1 Clasificación de las Tabletas Comprimidas

Se clasifican de acuerdo a los componentes que lleva o de la función que cumplen o el sitio de aplicación.

- ⊙ Recubiertos con azúcar
- ⊙ Recubiertos por películas
- ⊙ Con cubierta entérica
- ⊙ Por compresión múltiple
- ⊙ De liberación controlada
- ⊙ Para disolverse
- ⊙ Efervescentes
- ⊙ Supositorios por compresión
- ⊙ Bucales y sublinguales

3.3 COMPOSICIÓN GENERAL¹⁵

Las tabletas se encuentran constituidas por principios activos en polvo, cristales o gránulos, los cuales se mezclan con materiales inertes (excipientes).

3.3.1 Excipientes^{14,15}

Son los componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica, y cuya función es la de proveer estabilidad física, química y/o biológica al fármaco, así como de favorecer su dosificación. Influyen directamente en la biodisponibilidad del fármaco.

Deben cumplir con las siguientes características:

- ❖ Inertes
- ❖ Fáciles de adquirir
- ❖ Sin sabor u olor
- ❖ Baratos
- ❖ No sensibilizantes
- ❖ Compatibles con los componentes de la formulación
- ❖ Estables
- ❖ No deben de interferir con la biodisponibilidad del fármaco
- ❖ No tóxicos

3.3.1.1 Clasificación de los excipientes utilizados en la fabricación

Los excipientes utilizados en la fabricación son:

⊙ Diluyentes

Sirven para ajustar el peso de las tabletas, ya que la dosis única del componente activo es pequeña y conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben ser hidrófilos. Los más utilizados son: Almidón, Lactosa, Celulosa microcristalina, Sacarosa, Fosfato dibásico y tribásico de calcio.

⊙ Aglutinantes

Son agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo para formar gránulos cohesivos con un mínimo de finos y producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 a 5% o en solución en un intervalo de 10 a 20%. Los más utilizados son: Polivinilpirrolidona, Metilcelulosa, Carboximetilcelulosa, etc.

⊙ Lubricantes

Evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas entre las partículas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación de la tableta. Se clasifican en tres grupos:

- *Deslizantes*: Permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz. Los más utilizados son: Dióxido de silicio, almidón de maíz, talco y estearato de magnesio.
- *Lubricantes*: Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta. Los más utilizados son: Estearato de magnesio, ácido esteárico, polietilenglicoles y acetato de sodio.
- *Antiadherentes*: Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones. Los más utilizados son: Talco, Celulosa microcristalina y estearato de sodio.

⊙ Desintegrantes

Facilitan la desintegración o disgregación de la tableta después de su administración, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta, mediante el aumento de porosidad de la porosidad. Se adicionan en un margen del 1 al 15%. Los más utilizados son: Almidones, arcillas, celulosas, gomas y polímeros.

⊙ Colorantes

Se usan para eliminar colores desagradables, para su identificación y/o mejorar la presentación final de la forma farmacéutica, son incorporados en un nivel aproximado al 0.05%.

⊙ Saborizantes

Se utilizan para proporcionar un sabor dulce, o enmascarar un sabor desagradable. Los más utilizados son: Sacarina y Aspartame.

3.3.2 Caracterización reológica de un granulado o polvo

El principal objetivo de esta caracterización es la de recopilar la información necesaria, para establecer las condiciones adecuadas para obtener una tableta de calidad. Los parámetros a evaluar son:

❖ Distribución de tamaño de partícula

Dicha determinación se realiza con el fin de conocer que tanto se distribuye el polvo, para garantizar la uniformidad del producto. Se realiza el método de tamizado de mallas, consiste en la separación física de las partículas por efecto mecánico.

❖ Densidad aparente y Densidad compactada

Se determina el método ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios entre partículas, así como la porosidad entre las mismas.

❖ % de Compresibilidad

Se determina el tipo de flujo que presentará nuestro granulado.

❖ Velocidad de flujo

Es la capacidad de fluidez del granulado (excipientes o materia prima), la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas, etc.

❖ Ángulo de reposo

Se determina la fluidez del granulado. Factores que afectan al ángulo de reposo son el tamaño y forma de las partículas, así como la fricción intraparticular.

3.4 ALGUNAS PROPIEDADES IMPORTANTES DE POLVOS PARA TABLETAS ^{1, 3, 5, 8, 9, 14}

Durante la manufactura de las tabletas, los polvos o granulados están sujetos a significativos periodos de estrés, y en algunos casos, a masivas cargas mecánicas aplicadas. Su comportamiento puede ser bajo estas circunstancias el mayor factor para el éxito o fracaso en la operación de manufactura.

3.4.1 Deformación

Todos los materiales sólidos cambian en forma/volumen cuando son sometidos a fuerzas mecánicas, siendo expresado como la fuerza por unidad de área sobre la cual actúa, como es la presión. Estas últimas fuerzas son algunas veces consideradas como puntos en el sistema y son referidas como el estrés en esa región particular del material. Por lo menos hay tres tipos de estrés, como se muestra en la figura (1):



Fig. 1 Tipos de estrés⁸

La deformación es el cambio relativo en la geometría. En el contexto presente se menciona como las deformaciones causadas por la aplicación de un estrés compresivo como se muestra en la figura (2):

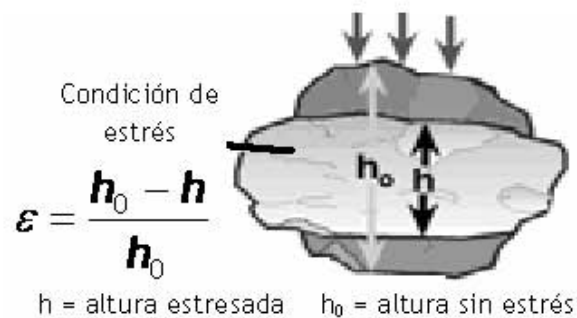


Fig. 2 Deformación por compresión ^{Idem}

Hay muchos modelos ideales de comportamiento que facilitan el entendimiento de lo que puede ocurrir en los materiales para tableteado cuando están bajo una presión. Cuando la fuerza es aplicada por primera vez al material en una matriz de la tableteadora, habrá algunas etapas de re-ordenamiento de las partículas, tendiendo a una mayor densidad del polvo. Esto es usualmente limitado por las bajas regiones de carga y son rápidamente precedidas por otros fenómenos.

Uno de los resultados es el aumento en la carga de compresión como es la falla de la estructura y por consiguiente la ruptura de la partícula en dos o más piezas. Al exceder el límite elástico del material (producir el punto), las partículas sufren la fractura quebradiza si la fuerza de corte es mayor que el tensor o resistencia a la ruptura. Bajo estas condiciones, las partículas más grandes se fracturan en las partículas menores. Este comportamiento, es llamado fractura quebradiza, es encontrado en aquellos excipientes como fosfato de calcio, algunos azúcares y en algunos ingredientes activos.

Otra posibilidad es que el material se comporte como un resorte, y la aplicación del estrés instantáneo cause una respuesta igual o haya una deformación instantánea, con la recuperación total inmediata de la forma original al remover la carga, como se muestra en la figura (3):

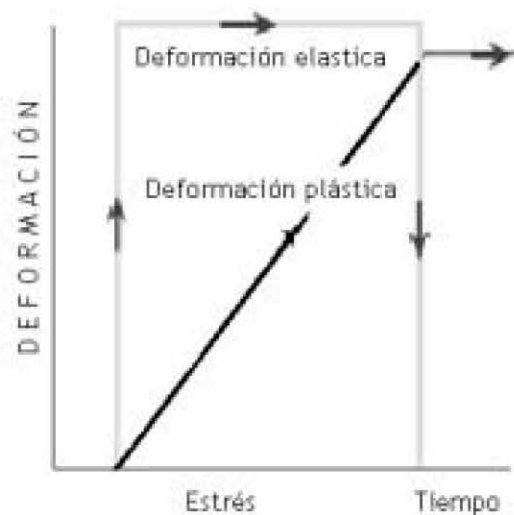


Fig.3 Deformación elástica y deformación plástica ^{Idem}

Cuando fuerzas mecánicas externas son aplicadas a una masa de polvo, hay normalmente una reducción del volumen como resultado de uno o más de los siguientes efectos. Como lo son:

La deformación elástica es espontáneamente la deformación reversible de la polvera de bolsillo en que, en el levantamiento de la carga, la masa de polvo revierte atrás a su formulario original. La mayoría de los materiales sufren la deformación elástica en alguna magnitud. La deformación del caucho sería una deformación elástica.

El comienzo de la carga es usualmente acompañado por un reacomodo de las partículas de polvo, y en muchos casos, este es el principal mecanismo de la reducción inicial de volumen, como se muestra en la figura (4 y 5). Como la carga incrementa, no obstante, el reacomodo se hace más difícil, y la compresión involucra algunos tipos de deformación de la partícula.

El otro extremo, la deformación causada por el estrés aplicado puede seguir incrementando con el tiempo hasta que la carga sea removida (figura 3). En este punto, no hay la tendencia de recobrar la geometría original. La deformación plástica es un proceso tiempo-dependiente. Esta respuesta viscosa a la carga es llamada deformación plástica.

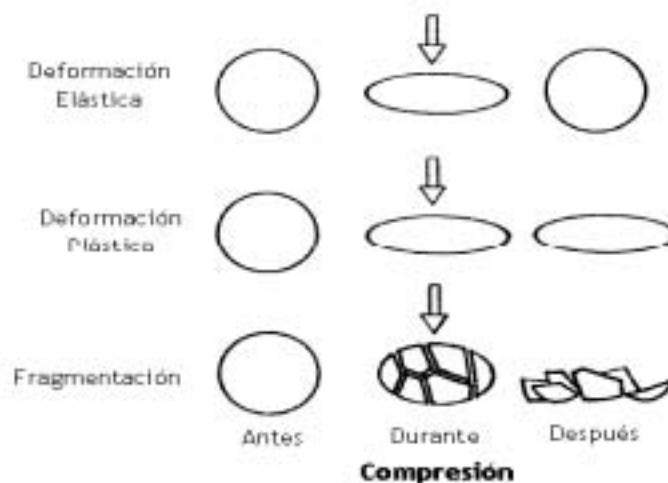


Fig. 4 Fenómenos durante la compresión²

La deformación plástica se muestra en la figura (4 y 5) después de exceder el límite elástico del material (producir el punto), se presenta una deformación plástica, es decir, las partículas presentan el flujo viscoso. Éste es el mecanismo predominante cuando la fuerza de corte esquilar (cortes) entre las partículas es menor a la del tensor o a la resistencia a la ruptura.

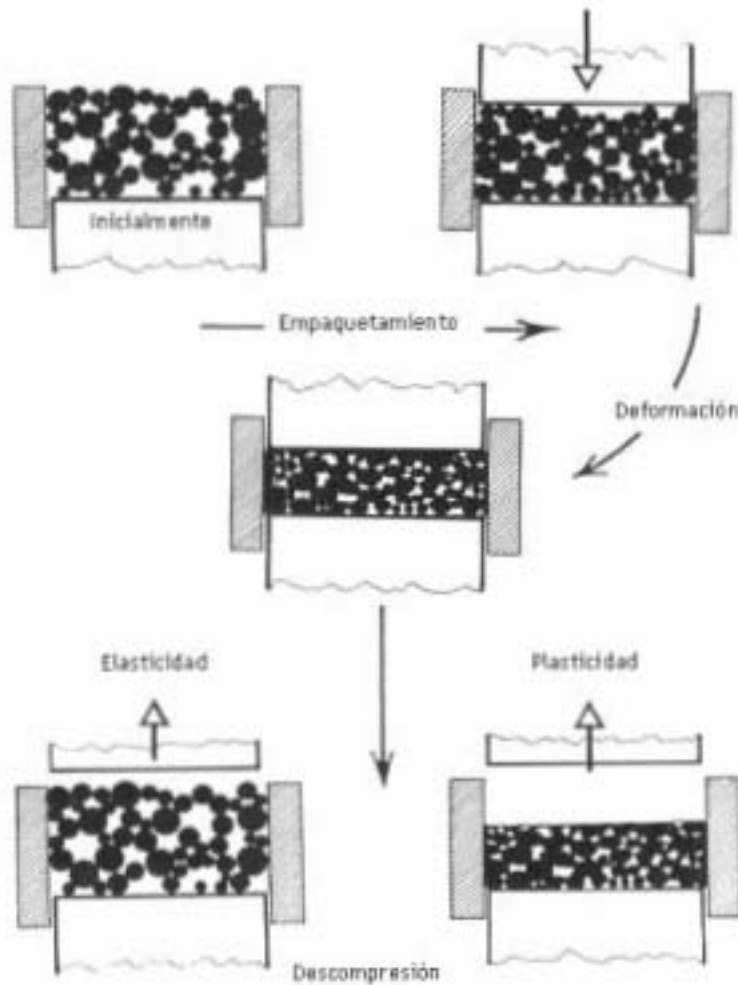


Fig. 5 Diagrama del Efecto de la Fuerza de Compresión en el lecho del polvo⁹

En la práctica, muchos sólidos demuestran propiedades que caen entre estos dos extremos y son descritos por modelos que los combinan, resultando en un comportamiento visco-elástico. La más simple combinación de estos modelos que se pueden equiparar es a una partícula real de polvo; está ilustrada en la figura 6. Nótese que en este caso hay algunos grados de dependencia de tiempo al proceso de deformación, y los materiales sólidos no se les da tiempo para deformarse, entonces

el sólido reacciona en otra forma. Esto puede ser un problema mayor, cuando los procesos son escalados a prensas más rápidas o más modernas que cuenten con menos tiempo para hacer cada tableta individualmente. Nótese además que existe una recuperación dependiente del tiempo después de que la presión es removida. Si no se ha formado una tableta suficientemente fuerte al punto máximo de la carga, entonces la recuperación puede resultar en una falla de la estructura de la tableta, o al menos en regiones localizadas. Provocando tabletas defectuosas.

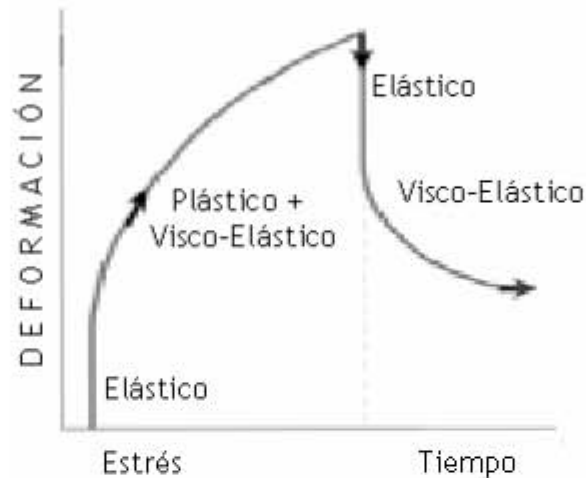


Fig. 6 Tensión al estrés real de las partículas ^{idem}

Todos los efectos de deformación pueden ser acompañados por el rompimiento y formación de nuevos enlaces entre las partículas, lo cual da la consolidación uniéndose las nuevas superficies.

3.5 MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS¹⁵

Hay tres métodos para preparar comprimidos:

- a) Granulación vía húmeda
- b) Granulación vía seca
- c) Compresión directa

3.5.1 Granulación vía húmeda

Es el proceso tradicional para transformar polvos en gránulos para otorgan propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos. El proceso involucra las siguientes etapas:

1. Pesado de materias primas.
2. Tamizado en seco.
3. Mezcla del fármaco con diluyente y la mitad del desintegrante (mezcla 1).
4. Se prepara la solución aglutinante.
5. Se adiciona a la mezcla 1 la solución aglutinante (mezcla húmeda)
6. Tamizado de la masa húmeda.
7. Secado del granulado húmedo.
8. Tamizado del granulado seco.
9. Se adiciona el resto del desintegrante y el lubricante.
10. Compresión de la mezcla.

3.5.2 Granulación vía seca

Se emplea cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles al proceso de secado y al empleo de solventes. Los pasos involucrados son:

1. Pesado de materias primas.
2. Tamizado de las materias primas.
3. Mezclado de las materias primas.
4. Precompresión.
5. Molienda.
6. Tamizado.
7. Compresión.

3.5.3 Compresión directa

Es el proceso por el cual se obtienen las tabletas al comprimir directamente el material en polvo, sin haber pasado por algún tratamiento previo. Las etapas de este proceso son:

1. Pesado de materias primas.
2. Tamizado de las materias primas.
3. Mezclado de las materias primas.

3.6 TRANSMISIÓN DEL EFECTO DE FUERZAS MASIVAS EXTERNAS ^{5,8,9}

El proceso de tableteado se define como la capacidad de compactación de una mezcla de polvos o gránulos en una matriz, entre dos punzones por la aplicación de una fuerza mecánica significativa.

El proceso de compactación por sí mismo puede ser planteado simplemente como la compresión y consolidación de un sistema de dos fases (particularmente sólido/aire) debido a las fuerzas aplicadas. La compresión es considerada como un incremento en la densidad del polvo como resultado del desplazamiento de la fase del aire por la fase sólida. La consolidación es un incremento en la fuerza mecánica de la masa como un resultado de las interacciones partícula-partícula.

3.6.1 Compresión

En la aplicación de fuerzas externas, donde el volumen aparente del polvo puede decrecer por la serie de mecanismos referidos anteriormente la importancia de estos mecanismos de deformación en el proceso de tableteado es de si ocurre fractura del material durante los procesos de la eliminación de la carga y eyección, entonces la estructura de la tableta puede fallar. Similarmente, como el comportamiento elástico es espontáneamente reversible, la tableta puede ser lo suficientemente fuerte para alojar esta recuperación elástica sin que haya falla.

Debido a que muchas formulaciones de tabletas son mezclas de muchos compuestos orgánicos, en la secuencia de eventos, como el incremento de las fuerzas aplicadas, es probable que haya un limitado reempacamiento de partículas, dando camino a algunas deformaciones elásticas. No obstante, en muchos sistemas farmacéuticos, la fuerza aplicada puede exceder el límite elástico del material. Una compresión subsiguiente puede entonces ser debida a la deformación visco-elástica o a deformación plástica, y/o fractura, dependiendo en sí del material; si es dúctil (fácilmente deformable) o quebradizo.

3. 6.1.1 Compresión Directa¹²

Es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes y lubricantes.

Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como son fluidez elevada, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme; compresibilidad elevada, o sea, suficiente capacidad para sufrir deformación, altamente compactables, para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza; gran adhesividad para tener la capacidad de enlazar o ligar otras partículas similares, el tamaño de partícula debe ser estrecha para evitar una segregación de polvos; y debe tener muy buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones.

Tabla 3. Ventajas de la Compresión Directa

	⊙ ELIMINA ETAPAS DE FABRICACIÓN REDUCIENDO COSTOS, TIEMPO, EQUIPO Y PERSONAL, PROCESO RÁPIDO.
VENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA	⊙ Se suprime el calor y la humedad aumentando la estabilidad física y química del fármaco. ⊙ Desintegración y disolución adecuadas. ⊙ Tamaño de partícula uniforme. ⊙ Se alcanza buena dureza.

Tabla 4. Desventajas de la Compresión Directa

	⊙ MATERIALES COSTOSOS Y DISPONIBILIDAD COMERCIAL REDUCIDA.
DESVENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA	⊙ Fármacos de dosis pequeñas presentan problemas con la uniformidad de contenido. ⊙ Las características reológicas del fármaco son críticas. ⊙ Por diferencia de densidad, puede ocurrir segregación. ⊙ Excipientes caros.

3.6.2 Consolidación

En el proceso de tableteo, la consolidación se debe principalmente al acercamiento de las superficies de una partícula a otras, facilitando la formación de enlaces intermoleculares por fuerzas de Van der Waals, por ejemplo.

Alternativamente, como toda la carga aplicada puede transmitirse vía puntos de contacto partícula-partícula; pueden desarrollarse presiones considerables en estos puntos. Esto puede causar calor por fricción con la posibilidad de fusiones localizadas, especialmente si se presenta un bajo punto de fusión del sólido. El resultante alivio de estrés local al punto de contacto puede conducir a resolidificación, formando un puente entre las partículas.

El proceso de consolidación puede verse influenciado por:

- La naturaleza química de la superficie
- La extensión de la superficie disponible
- La presencia de contaminantes en la superficie
- Las distancias intersuperficiales

Es fácil ver como los tres últimos factores pueden afectar al proceso de compactación, puesto que superficies grandes y limpias pueden estar en contacto íntimo, entonces el enlace puede ocurrir. La fractura (y deformación plástica)

puede generar superficies limpias. Por supuesto, como los procedimientos de compactación, algunos enlaces que son formados pueden romperse para facilitar la compresión. Sin embargo, el promedio de los efectos son usualmente un incremento en el número de áreas enlazadas.

Además es importante apreciar que teniendo compactado el material, la carga debe ser removida y la tableta tiene que ser eyectada de la matriz. Esto puede introducir nuevo estrés en ella. Por tanto, al punto máximo de la carga aplicada, debe ser desarrollada una estructura la cual es lo suficientemente fuerte para acomodar el nuevo estrés. En otras palabras, la fuerza mecánica de la tableta será un reflejo del número de enlaces restantes después de que deje la prensa.

Por otro lado, la deformación plástica no es espontáneamente reversible, pero es tiempo-dependiente, y por consiguiente, la velocidad de prensa de la tableta puede ser un factor mayor. Sin embargo, continuando la deformación plástica durante la descarga y la eyección puede relevar las tensiones inducidas durante estas partes del ciclo del tableteado, y así evita fracaso estructural de la tableta.

3.6.2.1 Comportamiento de polvos mixtos en el proceso de Compresión⁴

La preparación de tabletas compuestas de dos o más componentes todavía es una área interesante de Tecnología Farmacéutica.

Fell⁴, observo una variedad de relaciones entre la proporción del componente y rasgos de compactación como la fuerza de la tableta. Sin embargo, la complejidad del los sistemas y la influencia de variables experimentales lo hicieron difícil para deducir los modelos y comportamientos inherentes. Debido a la diversidad inevitable en las condiciones experimentales y en los métodos del análisis, se tendría que definir qué relación es la apropiada entre la proporción del componente y encontrando los resultados teóricamente esperados, si ninguna interacción interparticular se presentara entre los componentes.

$$V_{mix} = V_A + V_B \quad (1)$$

$$\frac{V_{mix}}{1 - \varepsilon_{mix}} = \frac{V_A}{1 - \varepsilon_A} + \frac{V_B}{1 - \varepsilon_B} \quad (2)$$

Donde V es el volumen compacto, v es el volumen verdadero del material, y ε representa la porosidad del compacto. En la ecuación (2) la densidad relativa es $(1-\varepsilon)$, de las tabletas de una mezclas comprimida a una presión máxima. Sin embargo, de una simplificación matemática ellos concluyeron que la porosidad de un compacto se obtiene aproximadamente de la media aritmética pesada si el o los componentes no actúan recíprocamente.

Mientras la idea de una mezcla ideal se refleja claramente por la ecuación (1), este modelo puede visualizarse fácilmente como un sistema dónde los componentes no se distribuyen estadísticamente dentro de la cama de polvo pero separado como el volumen en dos compartimientos, a saber en dos capas horizontales (el Fig. 7). Durante la condensación, ambas capas reducen el volumen según la resistencia individual según la densidad del polvo. En cada momento durante la condensación un equilibrio se establece entre las capas con respecto a la resistencia a la densidad del polvo. Esto significa, en cada momento cada capa está más densa a una magnitud que la fuerza es igual en ambas capas.

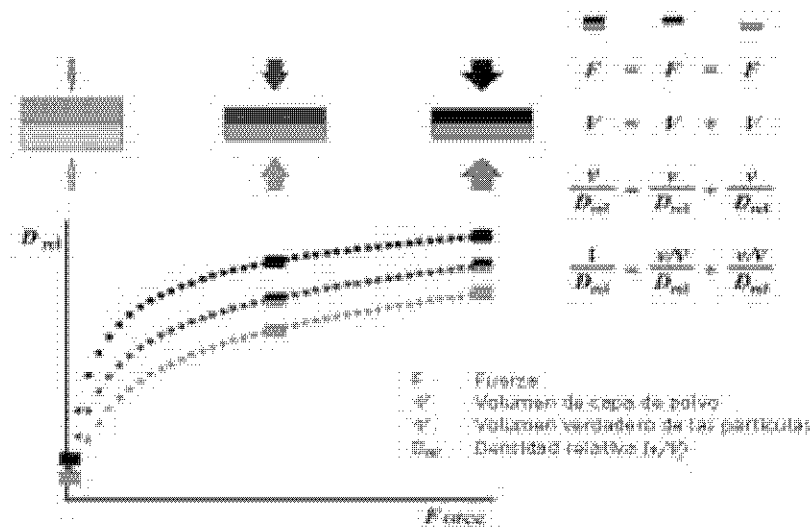


Fig. 7 Modelo de doble capa⁴

3.7 TABLETEADO

Toda tableteadora emplea el mismo principio básico. Compactan el granulado o mezcla de polvos de ingredientes en una matriz entre dos punzones; la matriz y los punzones asociados son puestos o montados en la maquina. El arreglo más simple esta ilustrado en la figura (8), su funcionamiento se explicara más adelante:

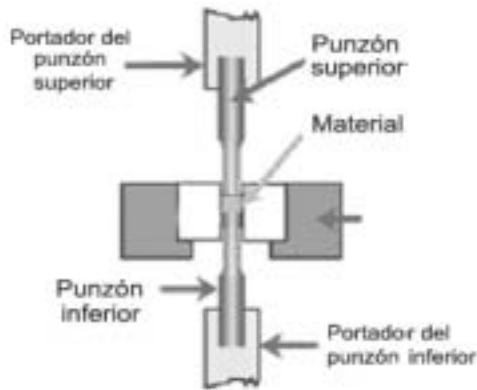


Fig. 8 Sistema de punzón simple⁸

El tableteado involucra los dos procesos: Compresión (reducción de volumen, observar figura (9)) y Compactación (incremento de fuerza mecánica y formación de un compacto), no se debe intentar identificar el mecanismo dominante en un caso particular sino que deben tomarse ambos en consideración. Además, a causa de que un fenómeno tiempo-dependiente puede estar involucrado, la sensibilidad de la prensa debe ser estudiada.

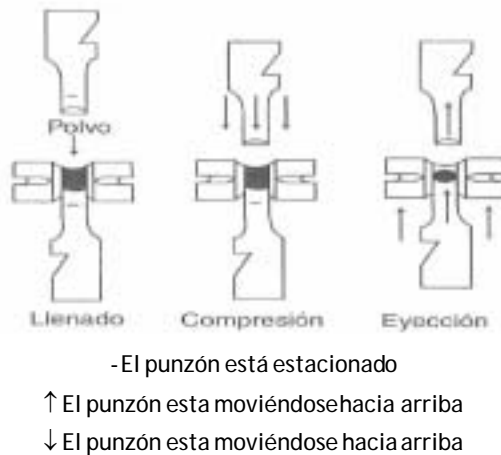


Fig. 9 Pasos de una Compactadora de punzón simple¹⁴

3.7.1 Ciclo de una prensa de punzón simple ^{8,14}

Es conveniente estudiar el proceso básico a este ciclo de tableteado más simple, por ejemplo el de una sola estación (excéntrico), el ciclo de los movimientos del punzón puede ser ilustrado en la figura (10), y estos generan los perfiles de fuerza típicos mostrados en la figura (11):

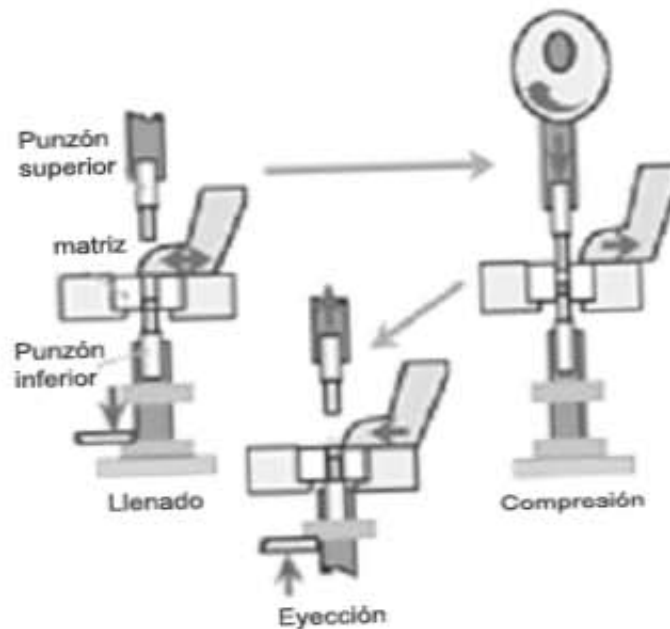


Fig. 10 Ciclo de tableteadora de punzón simple⁸

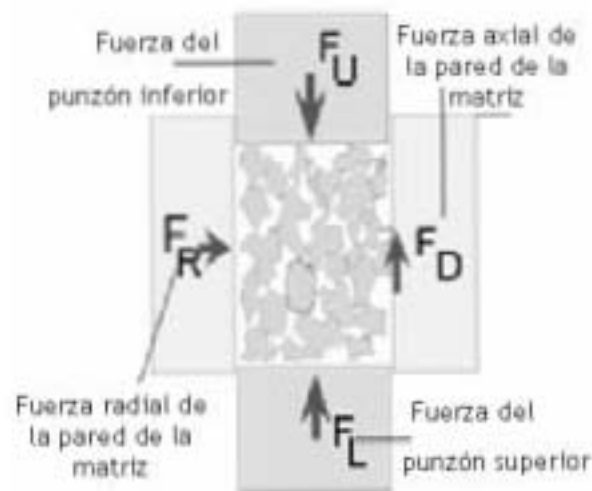
La compresión se realiza (observar figura 10), mediante la zapata de alimentación que contiene la granulación se coloca sobre la cavidad de la matriz, la que luego se llena. La zapata se retrae y se rasa todo el exceso de granulación fuera de la cavidad matriz. El punzón superior baja para comprimir la granulación dentro de la cavidad matriz, luego se retrae y el punzón inferior sube para eyectar el comprimido. Cuando la zapata de alimentación vuelve para llenar la cavidad matriz, empuja al comprimido compactado y la saca de la plataforma de la matriz. El peso del comprimido está determinado por el volumen de la cavidad de la matriz. Cuando los comprimidos son eyectados de la máquina después de la compresión, en general poseen polvo y granulación no comprimida. Para eliminar estos restos, los comprimidos se ponen sobre un tamiz, que puede ser vibratorio, y se limpian con un tubo conectado al vacío ó bien se usan desempolvadores (De-dusters).¹⁴

Es importante apreciar qué fuerzas están actuando durante el tableteado por que los cambios en las fuerzas aplicadas pueden interferir el efecto en otras variables. Sin embargo, el desarrollo de la formulación puede realizarse bajo condiciones donde la máxima carga aplicada a la masa de la tableta es aproximadamente conocida.

En un evento de tableteado simple, la fuerza mecánica es aplicada por el punzón superior, F_U , el cual va a través del ciclo y produce las fuerzas de reacción mostradas en la figura (11):

- Aquellas transmitidas axialmente hacia el punzón inferior, F_L
- Aquellas transmitidas axialmente hacia la matriz-pared, F_D
- Aquellas transmitidas radialmente hacia la matriz-pared, F_R

y además debe haber un balance axial de fuerzas, entonces:



$$F_U = F_L + F_D$$

Fig. 11 Fuerzas que actúan en un sistema de punzón simple ^{Idem}

Si se monitorean las fuerzas en el punzón superior, en el punzón inferior y en la pared de la matriz, como se ve en la figura (12), puede construirse un gráfico de la relación entre estas fuerzas. El límite elástico se alcanza en el punto A. En el punto B, la fuerza aplicada se libera y la fuerza transmitida sobre la pared de la

matriz cae con rapidez. El punzón superior cesa de hacer contacto con el polvo/compacto en el punto C, donde la fuerza transmitida cae rápidamente a una fuerza residual, punto D. La fuerza necesaria para eyectar el comprimido de la matriz debe ser mayor que la fuerza residual que lo retiene adherido a los lados de aquélla. Por esta razón, las fuerzas residuales tienden a ser proporcionales a las de eyección.

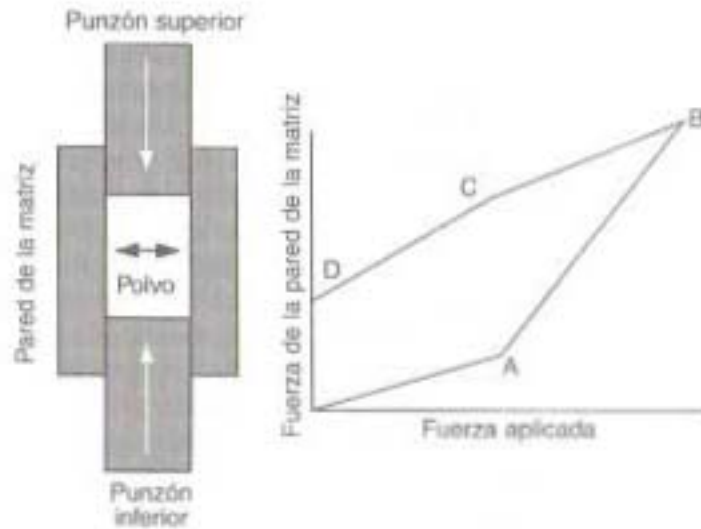


Fig. 12 Fuerzas transmitidas durante la compactación de los comprimidos¹⁴

3.7.1.1 Sistema geométrico⁸

Si el sistema simple incorpora herramientas cilíndricas con superficie planas, podemos distinguir las siguientes propiedades de la cama del material en la matriz.

- ❖ Volumen verdadero de sus componentes sólidos, v_a
- ❖ El volumen del polvo ocupado por el material, v_d , igual al volumen de la cavidad de la matriz $0.25\pi D^2 H$ (para geometría cilíndrica)
- ❖ Vacío en el material, w , donde

$$v_v = v_b - v_a$$

La extensión de los espacios de aire residuales juegan un mayor rol en la disolución por la presencia de poros líquido dentro de la estructura de la tableta

para desintegrarla. Sería conveniente considerar estos espacios vacíos en términos de cantidades adimensionales llamada porosidad, E, definida como:

$$E (\text{in}\%) = \left(\frac{1 - v_a}{v_b} \right) 100$$

3.7.1.2 Perfiles fuerza-tiempo⁸

Es importante apreciar que para un conjunto dado de condiciones de prensado, la fuerza generada, como un resultado de los movimientos del punzón, es una función del volumen verdadero en la cavidad de la matriz y *no* del peso. Esto lleva a que pruebas comparativas pueden ser realizadas con pesos de compresión ajustados del valor de la densidad verdadera, para dar una constante de volumen verdadero del sólido en la matriz durante cada experimento.

Algunos procesos de deformación (deformación plástica, por ejemplo) son dependientes del tiempo y ocurren a varias velocidades durante la secuencia de compresión, es por eso que la masa de la tableta nunca esta en un estado de equilibrio de estrés/tensión durante el tableteado. Esto significa que la tasa a la cual la carga es aplicada y removida puede ser un valor crítico en materiales para los cuales la dependencia del tiempo es significativa.³

Sin tener en cuenta del mecanismo de unión, estas estructuras pueden ser lo suficientemente duras a resistirse a un nuevo estrés inducido durante la liberación de la carga aplicada y aquellas generadas por la eyección de la matriz en el caso del tableado).

Durante la operación normal de tableteado, la consolidación es acentuada en estas regiones adyacentes a la pared de la matriz debido al intenso corte al cual el material esta sujeto, como esta comprimido axialmente y es empujado a lo largo de la pared. Esta consolidación resulta en una "capa" del material que es mas denso sobre la superficie lateral de la tableta que del resto de la masa.⁷

Uno de los argumentos más simples que pueden ser obtenidos de la instrumentación más básica en una tableteadora, es la fuerza de compactación contra el perfil de tiempo, como se ve en la figura (13). El área bajo la curva es indicativa de la resistencia que el material ofrece en el proceso de compactación. Un término común en la literatura farmacéutica refiere a un extenso tiempo bajo la carga.

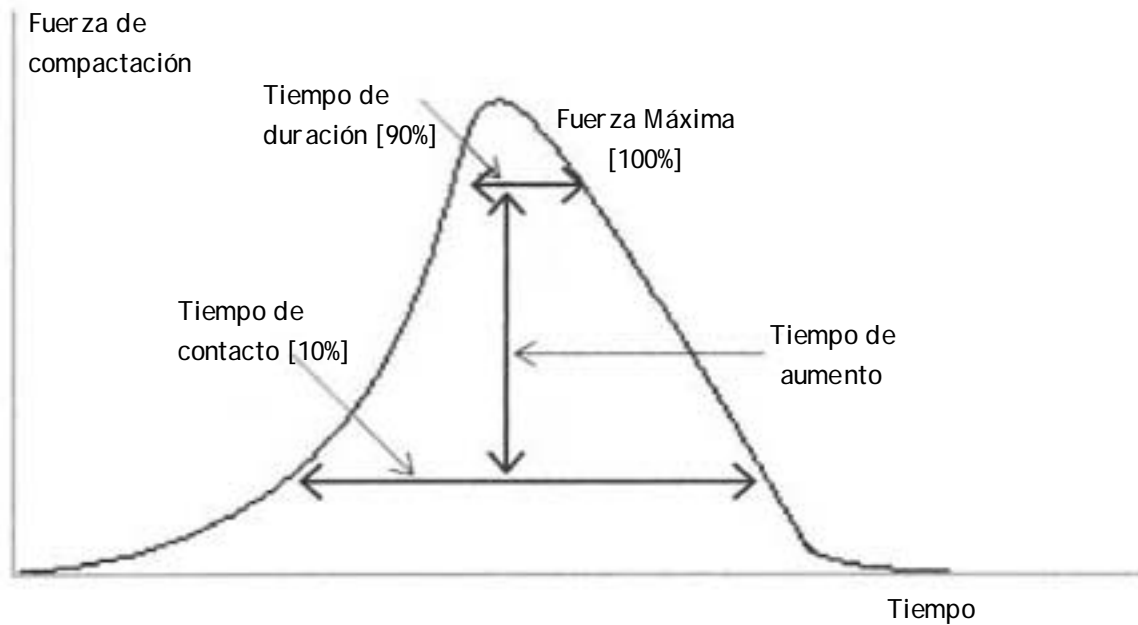


Fig. 13 Perfil de compactación contra tiempo⁸

Más específicamente, si el evento de compactación es llevado lentamente, entonces la proporción entre el área del pico de fuerza, sobre el área del pico de fuerza nos da una indicación aproximada de la extensión de la recuperación elástica. Las dos áreas deberían ser iguales si el material es perfectamente elástico y el radio será más grande si mas frágil o deformación plástica domina la conducta del material.

3.7.2 Compresibilidad⁸

El final para el proceso de compresión ocurre cuando los espacios de aire son completamente eliminados. Y frecuentemente hay una relación inversa entre la porosidad residual y la fuerza del compacto. Esta porosidad cambiante de la masa de

la tableta durante el ciclo de tableteo es un conveniente y valioso significado para seguir el grado de compresión alcanzado como resultado de la fuerza aplicada. Muchos investigadores han intentado analizar la porosidad contra las gráficas de fuerza, y muchas ecuaciones han sido propuestas para la región de fuerza en el cual muchas de las tabletas son producidas. Todas estas ecuaciones incluyen un término de porosidad inicial de la masa. Justo antes de que la carga sea aplicada. Esto significa que para una fuerza aplicada, la porosidad final depende de la porosidad inicial.

Una pequeña porosidad residual es deseable, sin embargo, hay un interés particular en el presente trabajo en la relación entre la fuerza aplicada F_A y la porosidad remanente E . Originalmente, se sugirió que el decremento de la porosidad resultaba de dos procesos: (1) el llenado de grandes espacios por deslizamiento y (2) el llenado de pequeños espacios por deformación o fragmentación a altas cargas.

Este proceso puede ser expresado matemáticamente:

$$\frac{E_0 - E}{E_0 * (1 - E)} = K_1 e^{\frac{-k_2}{P}} + K_3 e^{\frac{-k_4}{P}} \quad (1)$$

Donde E_0 es la porosidad inicial, E es la porosidad a la presión P y K_1 , K_2 , K_3 y K_4 son constantes. Los dos términos en el lado derecho de la ecuación se refieren al paso (1) y (3) respectivamente. La ecuación anterior establece que el grado de compresión alcanzada por una carga dada depende de la porosidad inicial E_0 .

$$porosidad = E = 1 - \frac{V_\infty}{V_1} \quad (1) \quad V_\infty = \frac{m}{\delta_V}$$

Por ejemplo, una ecuación primeramente sugerida por Shapiro⁶ ha sido mostrada para ajustar los resultados obtenidos para muchos materiales farmacéuticos.

$$\ln \frac{1}{E} = \ln \frac{1}{E_0} + KP \quad (2)$$

Donde E_0 es la porosidad cuando la presión es cero, y K es una constante. Otra ecuación para la cual hay una considerable evidencia, es atribuida a Walker:

$$v = a_1 - K_1 \ln P_1 \quad (3) \quad \text{volumen} = v = \pi r^2 h$$

Donde V es el volumen de la tableta, P la presión, a y K son constantes.

3.7.2.1 Graficas de Heckel^{6, 7, 8}

Entre estas muchas ecuaciones que relacionan la porosidad a una carga aplicada, hay una usualmente comúnmente, atribuida a Heckel el cual ha sido extensamente utilizada en estudios de tableado, produciendo resultados similares como los mostrados en la figura (15).

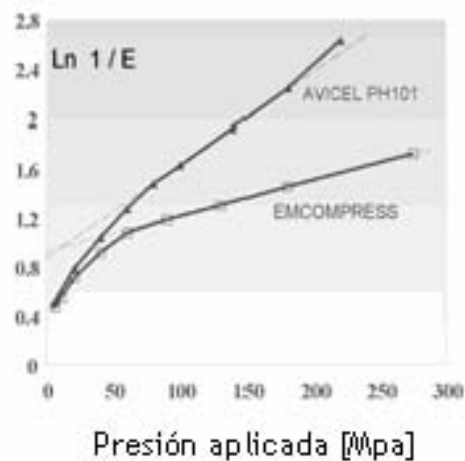


Fig. 15 Representaciones gráficas del modelo de Heckel^{idem}

Está basada en una ecuación que envuelve la suposición que el comportamiento del material en una forma análoga a una reacción de primer orden, donde los poros son los reactantes, por ejemplo: ^{6, 14}

$$\ln\left(\frac{1}{1 - D_{rel}}\right) = A + KP \quad (1)$$

$$D_{rel} = \frac{\delta_{ap}}{\delta_{ver}} \quad (2)$$

En la ecuación de Heckel, que se muestra aquí (1), K puede considerarse igual a la recíproca de la presión elástica media y A es una función del volumen de compacto original, relacionada con la densificación y el reordenamiento de la partícula antes del ligamiento. Donde D_{rel} es la densidad relativa a la presión P , y K y A son constantes.

Nótese que una pendiente alta es indicativa de una baja presión producida y por lo tanto un comportamiento plástico es esperado a bajas cargas aplicadas, y viceversa. Esto nos lleva a que los materiales que tienen naturaleza quebradiza tienen a dar bajos valores para las pendientes de las graficas de Heckel.

Los datos de porosidad pueden ser obtenidos de una medida de la matriz usando instrumentación el cual siga los movimientos del punzón a través del ciclo de compactación. Alternativamente, medidas de la geometría de la tableta fuera de la matriz pueden ser hechas cuando la tableta ha sido eyectada. Es importante apreciar que los datos obtenidos de estas dos técnicas pueden ser significativamente diferentes, puesto que el ultimo puede incluir cualquier expansión de la tableta como resultado de la recuperación elástica si la carga. Por esta razón, el método para obtener los datos de porosidad deberá ser claramente planteado.

3.7.2.2 Distribución de densidad en compactos⁸

Una propiedad intrínseca asociada con materiales compactados en una matriz es el desarrollo de un patrón típico de densidad. El cual es mostrado en la figura (16), por una compactación doble terminada (como en una tableteadora rotatoria), es un resultado posible de este fenómeno y puede ser la causa típica de la dureza encontrada en algunas tabletas (visto durante las pruebas de desintegración). Esto es más probable a ser presentado en grandes fuerzas aplicadas y cuando el espesor del diámetro es grande.

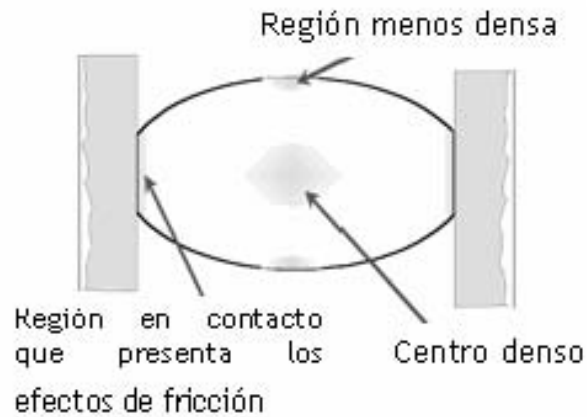


Fig. 16 Distribución de densidad en la tableta

3.7.2.3 Efectos de fricción

Una de las más comunes manifestaciones de la fuerza de las fuerzas a las superficies es el fenómeno de fricción. Este efecto se opone al movimiento relativo entre dos superficies sólidas en contacto, entonces que en la ausencia de una fuerza sostenida el movimiento disminuye. En un tableteado, la ecuación más simple que describe la fricción entre los materiales de las tabletas y la pared de la matriz es:

$$FD = \mu wFR$$

Donde μw es el coeficiente promedio de la fricción matriz-pared, un factor adicional importante será considerado.

Los efectos de fricción juegan, sin lugar a duda, un mayor papel en el proceso de la secuencia de compresión del tableteado, y podemos destacar dos componentes mayores.

- I. Fricción Interparticular, surge en contactos partícula/partícula, los cuales pueden ser expresados en término de un coeficiente de fricción interparticulada y la cual será más significativa a bajas cargas aplicadas. Los materiales que reducen este efecto son referidos como deslizantes; la sílica coloidal es un ejemplo muy conocido.

II. Fricción Matriz-pared, resultante cuando el material esta siendo presionado hacia la pared de la matriz y descendiendo, y es expresada como μ_w , el coeficiente de la fricción matriz-pared. Este efecto se vuelve dominante a fuerzas aplicadas altas, una vez que los rearrreglos particulados han cesado, y es particularmente un factor importante en tableteado. De hecho muchas tabletas contienen una pequeña cantidad de un aditivo diseñado para reducir la fricción matriz-pared y el cual es llamado lubricante; estearato de magnesio es el más popular.

Una medida de esta fricción matriz-pared puede ser obtenida reuniendo los datos de FL y FU para una prensa monopunzonica (prensa simple) a diferentes razones de H/D y entonces aplicando una ecuación de la forma: $\ln FL / FU = Kh/D$ donde la constante k incluye un término para el promedio de μ_w .

Resultados experimentales demuestran que en sistemas no lubricados la relación exacta es generalmente variable, pero es una tendencia definitiva para la lubricación de matriz-pared que resulta en razones de FL/FU .

Algunos materiales tienden a adherirse a las caras del punzón, y por esto un tercer grupo de aditivos es conocido por minimizar este fenómeno y son llamados antiadhesivos. El talco es un ejemplo común.

3.7.3 Eliminación de la carga y eyección de la tableta⁸

El Tableteado es una operación dinámica cíclica en la que una carga es aplicada y debe ser después eliminada para facilitar la eyección de la tableta de la matriz. La fuerza de la tableta entonces producida, es por lo tanto, una función de esos enlaces hechos durante la carga los cuales permanecieron después de eliminar ésta y la eyección parte de este ciclo. Por esta razón, es importante estudiar el evento de compactación en su totalidad y evaluar la región más allá del punto de la máxima carga.

3.7.3.1 Eliminación o aplicación de la carga

Como la parte superior del punzón se mueve más allá de la superficie de la tableta siguiendo el punto máximo de penetración en la matriz, la tableta puede extenderse debido a la recuperación elástica o la recuperación visco-elástica. Aquel es un proceso muy rápido mientras éste puede continuar después de que la tableta es eyectada de la matriz.

3.7.3.2 Eyección

El proceso de eyección de las tabletas (de la matriz) introduce una nueva serie de estrés en ella y la estructura de la tableta puede ser capaz de resistirla. La práctica de incluir un lubricante en las formulaciones de las tabletas para reducir la fricción en la pared juega un papel importante en minimizar el potencial por fallo de la estructura de la tableta durante la eyección.

Una fuerza típica de eyección indicada por una eyección instrumentada se muestra en la figura (17). Muchos investigadores han reportado la relación entre la fuerza aplicada para producir la tableta y la necesaria para su eyección de la matriz. Entre los más usados parece haber aquellos que relacionan la fuerza de eyección por unidad de área del contacto de la tableta/pared de la tableta a la presión máxima aplicada en la compactación.



Fig. 17 Fuerzas típicas de eyección ^{Idem}

Muchos materiales dan gráficas lineales y en cada caso la pendiente en estos; indica una sensibilidad indeseable a los niveles de la fuerza de compactación. Algunos investigadores han usado el área bajo la fuerza de eyección contra el movimiento más bajo del punzón de la gráfica para obtener el trabajo de eyección.

3.7.4 Potencial de consolidación

Una de las mayores propiedades esenciales de una tableta es que posea una fuerza mecánica adecuada. Además, el segundo mayor componente del proceso de compactación (en adición a la compresión) es el incremento en la fuerza mecánica de la masa de la tableta así como el incremento en la carga. Este fenómeno llamado consolidación y el efecto de cada variable concebible en la fuerza de la tableta ha sido ampliamente estudiado.

3.7.4.1 Fuerza de compactación contra fuerza de la tableta

Uno de las pruebas más comunes es hacer tabletas a diferentes fuerzas de compactación y determinar su fuerza como ejemplificación por la fuerza necesaria para romperlas. Algunas determinaciones típicas de fuerza de compactación contra datos de fuerza de la tableta son mostrados en la figura 16. Excesivas fuerzas de compactación usualmente resultan en un poco incremento de la fuerza de la tableta y pueden conducir a una pérdida de fuerza. De nuevo, se debe notar que a cada paso de la pendiente en la cual las gráficas son indicativas de una pronunciada sensibilidad en los niveles de la fuerza de compactación los cuales pueden ser la fuente de los problemas en el ambiente de producción.

La valiosa información que, en este tipo de resultados, puede proveer durante el desarrollo de la formulación, lugares de compactación. Fuerza contra los altos perfiles de fuerza tensil en la lista de pruebas esenciales. Sin embargo, los resultados (pendientes) generados de los perfiles dan pequeñas indicaciones de inderivables mecanismos que faciliten el mejoramiento de la formulación, esta fuerza aceptable no es alcanzada.

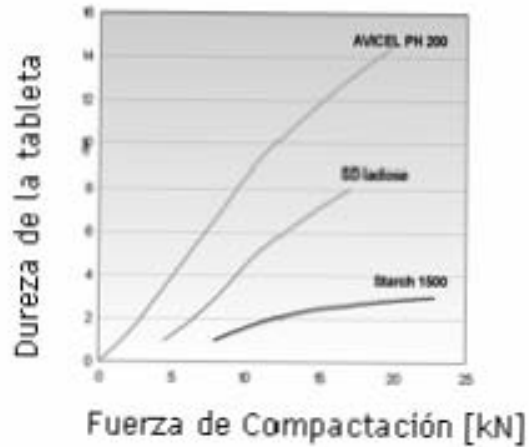


Fig. 18 Fuerza de compactación Vs. Dureza de la tableta ^{idem}

3.7.4.2 Energía involucrada en la compactación

Intuitivamente uno puede anticipar que la energía necesaria para formar la tableta debe ser el parámetro más importante para estudiar el proceso que usando la fuerza de compactación. Esto tiene; ya ser notado que algunos de los enlaces formados entre partículas pueden ser rotos para facilitar la compresión. En materiales en los cuales fácilmente forman enlaces fuertes, una mayor resistencia a esta compresión puede ser anticipada, que por aquellos donde el enlace es pobre. La facilidad con la cual la máquina puede comprimir el material puede ser indicativo del potencial de la tableta.

La cantidad de energía consumida en la secuencia de compactación es de gran interés por que afecta los requerimientos de la máquina, y esa proporción almacenada en la tableta mantiene una capacidad destructiva. El trabajo esta involucrado en los siguientes procesos los cuales forman parte del ciclo de compactación:

1. Para facilitar el re-arreglo de las partículas y vencer la fricción interparticulada.
2. Para vencer la fricción partícula matriz-pared.

3. Para la deformación elástica.
4. Para romper enlaces.
5. Para la eyección de las tabletas.
6. Para mover varias partes de la prensa.

El primer elemento usualmente solo involucra una cantidad relativamente pequeña de trabajo en las primeras etapas de la compactación. Superando la fricción en la pared de la matriz puede además ser un mínimo requerimiento de energía si el sistema está adecuadamente lubricado. Los elementos 3, 4 y 5 explican que para mucha de la energía enviada a la masa compactada como fuerzas apreciables son requeridas, y muchos estudios han sido llevados a intentar y estimar la contribución de cada uno. El trabajo requerido para el elemento 6 puede ser separado en tiempo donde los otros componentes y eso requiere para mover las partes de la prensa para poder ser eliminado de este sistema de detección.

3.7.5 Trabajo de compactación

Las gráficas de fuerzas aplicadas contra el desplazamiento del punzón dan un aumento a las curvas típicas mostradas en la figura (19). El área bajo la curva (fuerza tiempo distancia) representa el total trabajo involucrado en el ciclo de compactación. Si la hipótesis dada anteriormente es aceptada, entonces una proporción de este trabajo debería ir en el rompimiento de los enlaces y puede prever un significado de la fuerza predicha de los resultados del trabajo.

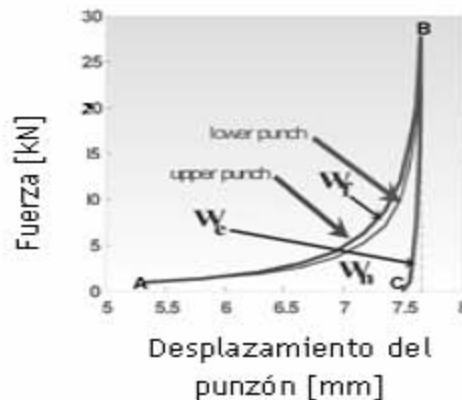


Fig. 19 Curvas típicas de desplazamiento de las fuerzas ^{Idem}

3.7.5.1 Fuerza de rompimiento⁷

El cálculo más popular de la fuerza de tableta es la fuerza de rompimiento, S_c , la cual puede definirse como “esa fuerza de compresión (F_c) el cual, aplicada diametralmente a la tableta, la fractura”. Muchas pruebas prácticas implican poner la tableta en un yunque arreglado y transmitirle la fuerza por un punzón movable hasta que la tableta de fractura, que es el principio que rige al durómetro. Ya que las tabletas son anisotropicas y las condiciones de prueba raramente proporcionan un estrés uniforme y bien definido, es difícil dar una interpretación exacta y completa de la conclusión. Esto puede ser descrito por la ecuación:

$$\sigma = \frac{2D}{\pi Dt}$$

Donde σ es la fuerza tensil, F es la fuerza de compresión, D es la dureza y t la altura de a tableta.

3.8 REGRESIÓN LINEAL¹⁶

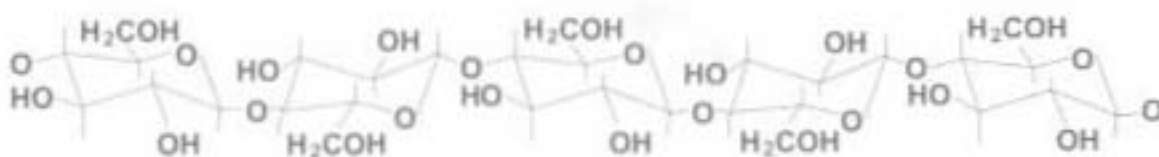
La variable Y se llama variable dependiente pues todo valor de Y depende de la población muestreada. La variable X se llama variable independiente o argumento. La ecuación de una recta se escribe:

$$Y = a + bX$$

Todo punto (X, Y) de esta recta tiene una coordenada X o abscisa y una coordenada Y u ordenada. Cuando $X=0$, $Y=a$; así que a es el punto donde la recta corta al eje de las Y , esto es, a es el intercepto de Y . Cuando a es 0, la recta pasa por el origen. Una unidad de variación en X produce una variación de b unidades en Y , así que b es una medida de la pendiente de la recta. Cuando se va a ajustar una recta a datos consistentes en más de dos pares de valores, se elige la recta que mejor se ajuste a los datos. En tal recta ajustada, b se llama coeficiente de regresión; la recta se llama recta de regresión y su ecuación se denomina ecuación de regresión.

3.9 MONOGRAFÍAS DE EXCIPIENTES EMPLEADOS⁵

3.9.1 Arbocel (Celulosa Polvo)



Nombres comunes

Polvo de celulosa (BP, JP, PhEur y USP).

Nombre químico y Número de CAS

Celulosa [9004-34-6].

Fórmula empírica y peso molecular

$(C_6H_{10}O_5)_n$ $n \approx 1.000$ (para Arbocel) $PM \approx 243\ 000$

Categoría funcional

Adsorbente, agente suspensor, diluyente en cápsulas y tabletas, desintegrantes (tabletas).

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas

El Polvo de celulosa es usado como diluyente en formulaciones farmacéuticas como tabletas y para hacer capsulas de gelatina dura. El polvo de celulosa tiene propiedades aceptables de compresión aunque sus propiedades de fluidez son aceptables. En capsulas de gelatina blanda, el polvo de celulosa, puede ser usada para reducir la tasa de sedimentación de llenado de suspensiones aceitosas. Es empleado en productos cosméticos y alimenticios.

Descripción

Polvo blanco o casi blanco de celulosa, sin olor, sin sabor. Comercialmente está disponible en diferentes tamaños de partícula.

Propiedades típicas

tipo / determinación	M 80	P 290	P 320	A 300
Apariencia	Fibra	Polvo	Polvo	Granulos
Tamaño de partícula (μm)	60	70	100	200
Densidad compactada (g/cm^3)	0.22	0.30	0.34	0.35
Identidad	Conforme a PhEur, USP/NF, JP			
Densidad aparente	0.139-0.391 g/cm^3			
Densidad compactada	0.210-0.481 g/cm^3			
Densidad verdadera	1.5 g/cm^3			
pH	5.0-7.5			
Sustancias solubles en ether	$\leq 0.15\%$			
Sustancias solubles en agua	$\leq 1.50\%$			
Almidón	Negativo			
Metales pesados	$< 10\text{ ppm}$			
Límite de sulfatos / Residuo de ignición	$\leq 0.30\%$			
Identificación	+			
Caracteres	+			
Límites microbianos	+			
Grado de polimerización	—			

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento

Es estable aun con materiales higroscópicos. El material debe ser almacenado en un contenedor frío, seco y bien cerrado.

Incompatibilidades

Es incompatible con fuertes agentes oxidantes.

Compresibilidad

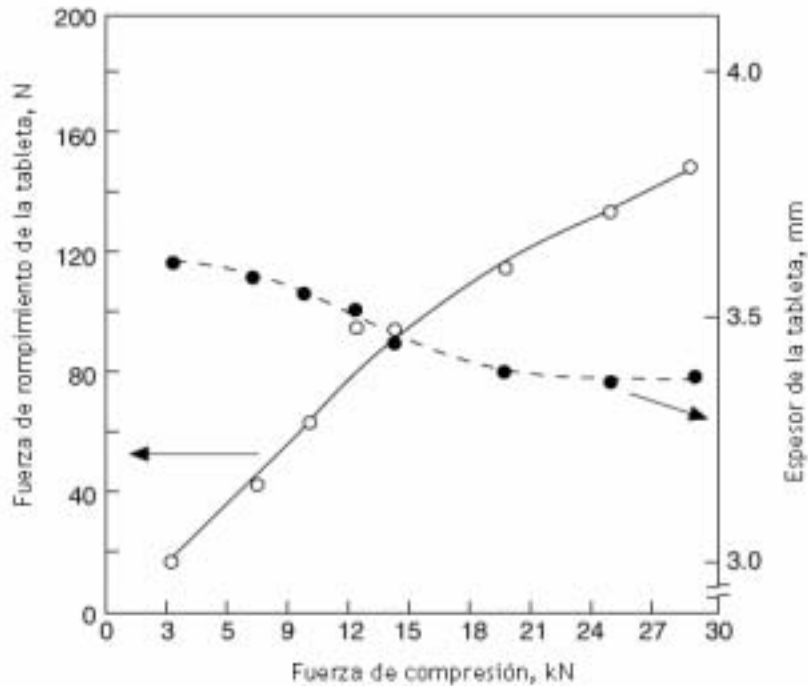


Figura 20. Características de Compresión de polvo de celulosa.

(*Solka-Flok Fine Granular*, Lote No. 9-10-8).

Peso de la tableta: 502 mg

Fuerza de compresión y de compactación mínima: 4.9 kN

Fuerza de compresión de laminado resultante: <29.4 kN

Seguridad

No es absorbida en formulaciones orales, cantidades grandes que sean ingeridas puede tener un efecto laxante, el abuso deliberado de formulaciones que contengan celulosa ya sea por inhalación o inyección tiene como resultado la formación de granulomas de celulosa.

Precauciones de manejo

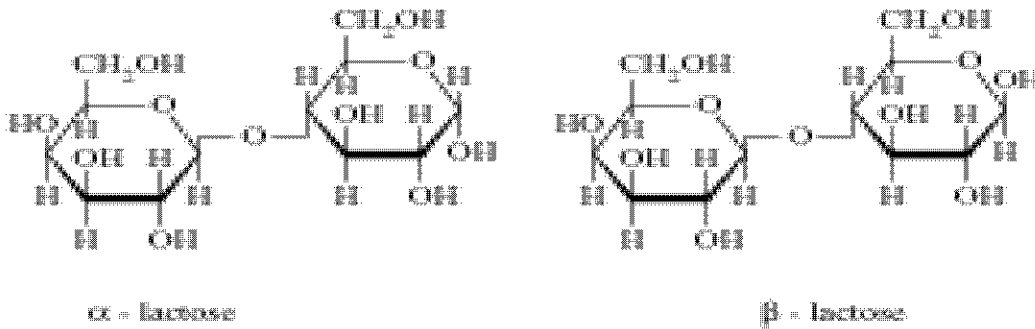
Puede ser irritante a los ojos. Protección de ojos, guantes y una mascarilla para polvo son recomendables.

3.9.2 Ludipress (lactosa monohidratada, kollidon 30 y kollidon CL)

Especificación según fabricante:	Lactosa monohidratada	93% ± 2%
	Kollidon 30	3.5% ± 0.5 %
	Kollidon CL	3.5% ± 0.5 %

Solo se considerara la lactosa monohidratada por tener mayor proporción.

Lactosa monohidratada



Nombres comunes

Lactosa Monohidratada (BP, JP, PhEur y USP).

Nombre químico y Número de CAS

O- β -D-Galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranososa anhídrida [63-42-3]

O- β -D-Galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranososa monohidratada [64044-51-5]

Fórmula empírica y peso molecular

$C_{12}H_{22}O_{11}$ PM 342.30 (anhídrida)
 $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ PM 360.31 (monohidratada)

Categoría funcional

Diluyente en cápsulas y tabletas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas

Se usa la lactosa ampliamente como diluyente en la manufactura de tabletas y cápsulas, tienen un uso limitado como liofilizado y fórmulas para alimento de los

infantes. Las varias calidades de lactosa están comercialmente disponibles, tienen diferentes propiedades físicas diferentes como son la distribución del tamaño de partícula y características de flujo.

Otras aplicaciones de la lactosa incluyen su uso como acarreador/diluyente para productos de inhalación y productos liofilizados.

Descripción

Polvo fino cristalino blanco, sin olor, sin sabor. Comercialmente está disponible en diferentes tamaños de partícula. Estable al aire.

Propiedades típicas

Densidad aparente: 0.619 g/cm³

Densidad compactada: 0.935 g/cm³

Densidad verdadera: 1.552 g/cm³ para α -lactosa monohidratada; y anhídrida β -lactosa.

Punto de fusión: 201-202°C (α -lactosa monohidratada); 252.2°C (anhídrida β -lactosa).

Solubilidad: Prácticamente insoluble en cloroformo, etanol, éter y agua.

Área de superficie específica: 0.24-0.25 m²/g.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento

La lactosa puede desarrollar un color café en el almacenamiento, la reacción se acelera bajo condiciones calurosas, húmedas. Las soluciones saturadas de β -lactosa puede precipitar en cristales de α -lactosa. La estabilidad de color también difiere. Debe ser almacenado en un contenedor frío, seco y bien cerrado.

Incompatibilidades

Una reacción de condensación tipo Maillard, puede ocurrir entre la lactosa y compuestos con una amina primaria, formando compuestos de color café. La lactosa es incompatible con los aminoácidos, aminofilina y anfetaminas.

Compresibilidad

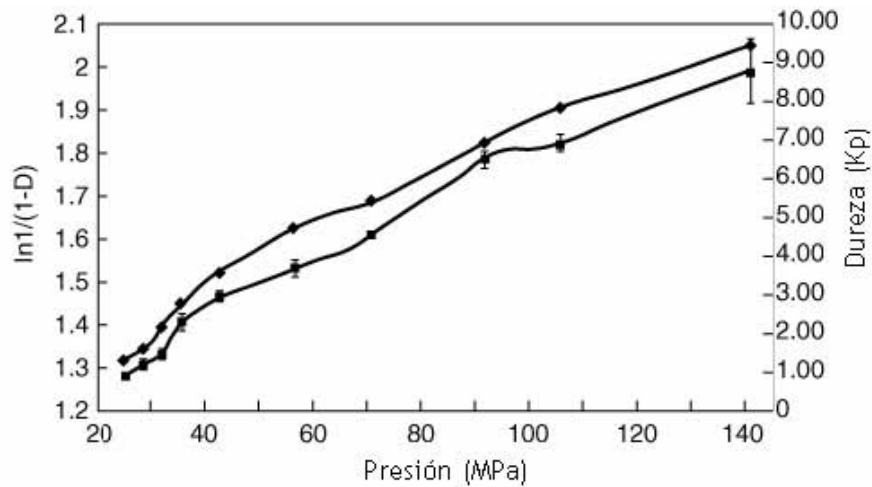


Fig. 21 : Heckel, Lactosa Anhídrida.
(Results of laboratory project for third edition.)

◆: $\ln 1/(1-D)$ ■: Dureza

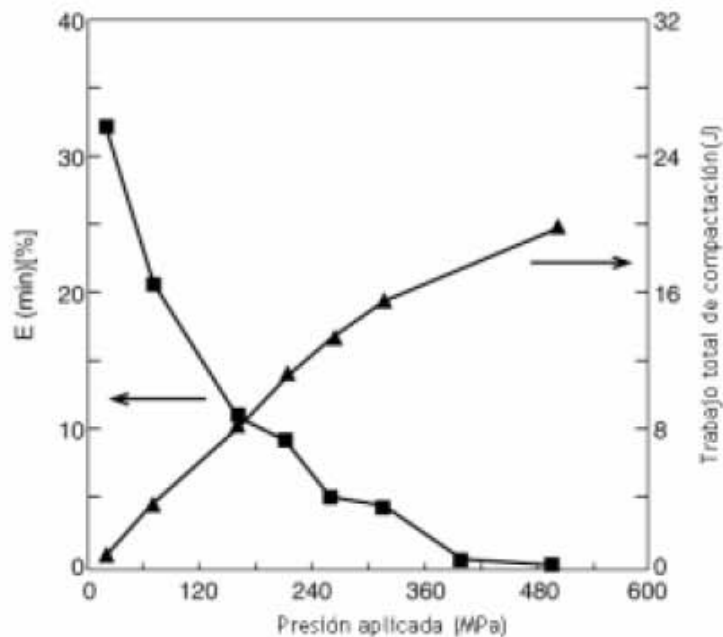


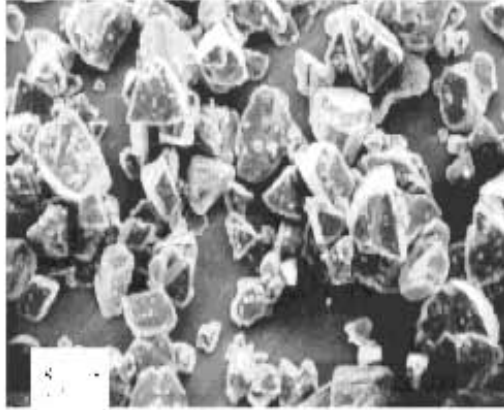
Fig. 22 : Trabajo total de compactación de Lactosa anhídrida.

(Reprinted with permission from Marcel Dekker, Inc., to be published in *Compaction of Pharmaceutical Excipients* by Metin Celik, in press.)

■: Porosidad % (E) vs. Presión para Lactosa anhídrida

▲: Trabajo total de compactación (TWC) vs. Presión para Lactosa anhídrida

(Lot # RA9301-018, Sheffield Products) at V = 100 mm/s



Excipiente: Lactosa Monohidratada)
Manufactura: Quest International Inc (Sheffield Products)
Lote No.: 58A-13 (9 NJ 16)
Ampliación: 120x
Voltaje: 20 kV

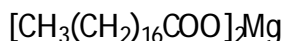
Seguridad

Las reacciones adversas a la lactosa son principalmente atribuidas a la intolerancia de lactosa que ocurre en las personas con una deficiencia de la enzima lactasa intestinal, los síntomas de la intolerancia a la lactosa son causadas por el efecto osmótico de la falta de absorción de la lactosa. La lactosa no absorbida puede ser fermentada por la flora del colón ocasionando síntomas clínicos que incluyen calambres abdominales, diarrea, dilatación y flatulencia.

Precauciones de manejo

Las precauciones deben ser destinadas a las circunstancias y cantidad de polvo manejadas. La generación de polvo excesiva, o inhalación de este debe evitarse.

3.9.3 *Estearato de magnesio*



Nombres comunes

Estearato de magnesio (BP, JP, PhEur y USP).

Nombre químico y Número de CAS

Sal del ácido octadecanoico de magnesio [557-04-0]

Fórmula empírica y peso molecular

$\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{MgO}_4$ PM 591.34

Categoría funcional

Lubricante para cápsulas y tabletas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas

Ampliamente usado en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas. Se usa principalmente como lubricante en la manufactura de cápsulas y tabletas, en concentraciones entre 0.25% y 5.0 % w/w. Puede retardar la disolución de los fármacos de las formas farmacéuticas sólidas.

La disolución en cápsulas es sensible en la cantidad agregada y el tiempo de mezclado; altos niveles de Estearato de magnesio y tiempo prolongados de mezclado pueden dar como resultado la formación de lechos de polvos hidrofóbicos que no se dispersan después de que la cápsula se disuelva. En tabletas el estearato de magnesio puede incrementar la friabilidad.

Descripción

Polvo fino blanco, leve olor característico a ácido estéarico, untuoso, hidrofóbico, se adhiere fácilmente a la piel y está libre de asperezas.

Propiedades típicas

Densidad aparente: 0.159 g/cm³

Densidad compactada: 0.286 g/cm³

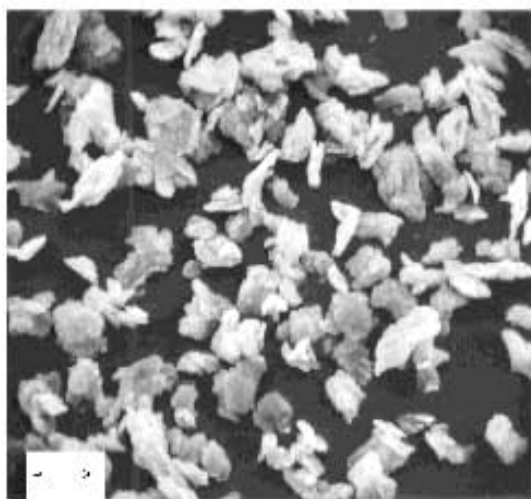
Densidad verdadera: 1.092 g/cm³

Punto de ebullición: 250°C

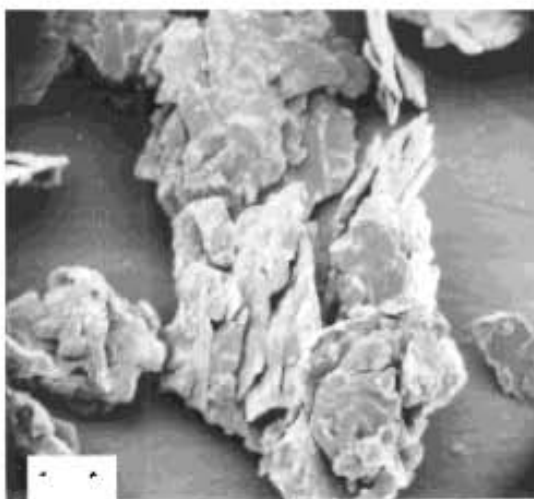
Punto de fusión: 117-150°C (muestras comerciales); 126-130°C

Solubilidad: prácticamente insoluble en etanol, etanol (95%), éter y agua, ligeramente soluble en benceno caliente y etanol caliente (95%).

Área de superficie específica: 1.6-14.8 m²/g.



Excipiente: Estearato de magnesio
Ampliación: 600x



Excipiente : Estearato de magnesio
Ampliación: 2400x

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento

Es estable y debe ser almacenado en un contenedor frío, seco y bien cerrado.

Incompatibilidades

Es incompatible con ácidos, bases fuertes y sales de hierro. Evitar mezclar con materiales oxidantes fuertes. No debe ser usado en productos que contengan aspirina, algunas vitaminas y sales alcales.

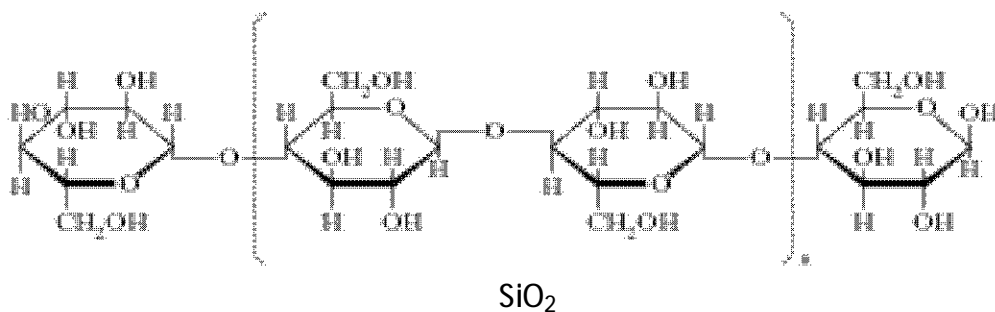
Seguridad

El consumo oral del estearato de magnesio en grandes cantidades puede provocar efectos laxantes o irritación en la mucosa. Los ensayos de toxicidad del estearato en ratas han indicado que no es irritante en la piel, y no es tóxico cuando se administra oralmente o es inhalado.

Precauciones de manejo

Puede ser irritante a los ojos. Protección de ojos, guantes y una mascarilla para polvo son recomendables. La excesiva inhalación de estearato de magnesio puede causar una respiración anormal, puede llegar a provocar tos. Se recomienda manejarse en lugares bien ventilados.

3.9.4 Prosolv HD 90 (Celulosa microcristalina silicificada- SMCC)



Nombres comunes

Celulosa Microcristalina (BP, JP, PhEur y USP).

Silica coloidal anhidra (BP, PhEur), Dióxido de Silicio Coloidal (USP)

Nombre químico y Número de CAS

Celulosa [9004-34-6]

Silica [7631-86-9]

Fórmula empírica y peso molecular

(C₆H₁₀O₅)_n PM ≈ 36000 n ≈ 220

SiO₂ PM 60.08

Categoría funcional

Diluyente en cápsulas y tabletas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas

Es usado como diluyente en formulaciones para cápsulas y tabletas. Se desarrolla especialmente para disminuir la pérdida de compactación que ocurre con la celulosa microcristalina en la granulación húmeda. El dióxido de silicio coloidal se usa para aumentar la porosidad o el volumen total de los polvos, transformándolos en polvos de flujo libre que pueden incorporarse a tabletas o cápsulas.

Descripción

Polvo cristalino blanco, estable al aire, es una mezcla de dos componentes: celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal. El dióxido de silicio coloidal es adicionado en un 2% w/w.

Propiedades típicas

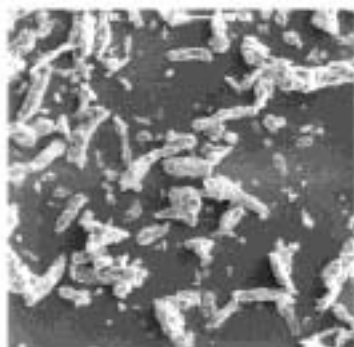
Densidad aparente: 0.31 g/cm³

Densidad compactada: 0.39 g/cm³

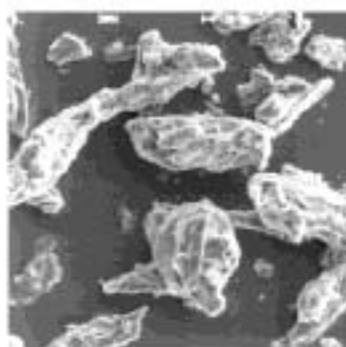
Densidad verdadera: 1.58 g/cm³

Punto de fusión: 260-270°C

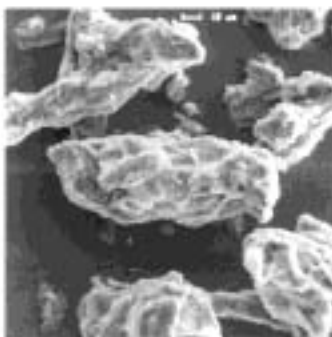
Solubilidad: prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de solventes orgánicos, ligeramente soluble en 5% w/w de solución de hidróxido de sodio.



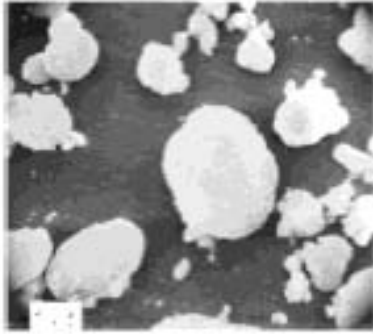
Excipiente: Celulosa Microcristalina Silicificada
Manufactura: Penwest Pharmaceuticals
Lote: CSD5866
Ampliación: 100x



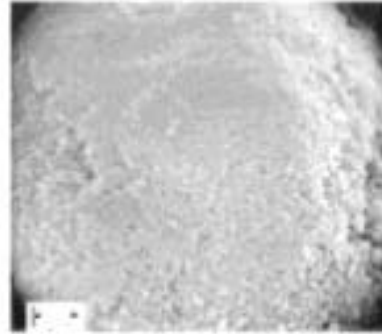
Excipiente: Celulosa Microcristalina Silicificada
Manufactura: Penwest Pharmaceuticals
Lote: CSD5866
Ampliación: 300x



Excipiente: Celulosa Microcristalina Silicificada
Manufactura: Penwest Pharmaceuticals
Lote: CSD5866
Ampliación: 500x



Excipiente: Dióxido de Silicio Coloidal
(Aerosil A-200)
Manufactura: Degussa
Lote: 87A-1 (04169C)
Ampliación: 600x
Voltaje: 20 kV



Excipiente: Dióxido de Silicio Coloidal
(Aerosil A-200)
Manufactura: Degussa
Lote: 87A-1 (04169C)
Ampliación: 2400x
Voltaje: 20 kV

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento

La celulosa Microcristalina silicificada es estable cuando se le almacena en un contenedor frío y en lugares secos.

Incompatibilidades

Es incompatible con fuertes agentes oxidantes.

Seguridad

La celulosa microcristalina silicificada no es absorbida en formulaciones orales, cantidades grandes que sean ingeridas puede tener un efecto laxante, el abuso deliberado de formulaciones que contengan celulosa microcristalina ya sea por inhalación o inyección tiene como resultado la formación de granulomas de celulosa.

Precauciones de manejo

Puede ser irritante a los ojos. Protección de ojos, guantes y una mascarilla para polvo son recomendables.

IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL

DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 MÉTODO

La metodología empleada para evaluar el mecanismo de compresión de excipientes celulósicos y de lactosa para compresión directa es la siguiente:

1. Investigación bibliográfica sobre los excipientes utilizados, modelos a utilizar como el de Fell-Newton, Heckel y Walter (Shapiro).
2. Solicitar los excipientes a utilizar.
3. Caracterización reológica de los excipientes. Dicha caracterización comprende las siguientes determinaciones: (ver página 11)
 - a. distribución de tamaño de partícula (corrección de la apertura de la malla del tamiz)
 - b. ángulo de reposo
 - c. densidad aparente (δ_{apa})
 - d. densidad compactada (δ_{comp})(después de medir cada minuto durante 5 minutos)
 - e. densidad verdadera (δ_v)
 - f. porosidad
 - g. índice de compresibilidad
 - h. velocidad de flujo
4. Determinación del tamaño de partícula de los excipientes (Arbocel A 300, Prosolv HD 90 y Ludipress). Por el método de mallas con los tamices (20, 40, 60, 80, 100, 150 y base)
5. Establecimiento de condiciones adecuadas de trabajo (masa de la tableta, niveles de fuerza de compresión, tiempo de compresión) para los excipientes (Arbocel A 300, Prosolv HD 90 y Ludipress), en el estudio de compresión.

6. Elaboración de solución lubricante de estearato de magnesio al 1% para reducir la acumulación de cargas estáticas en el polvo a comprimir para el excipiente Ludipress con la finalidad de la fácil salida de la tableta del cilindro.

7. Pesado de los excipientes y compresión de estos. Para la compresión se uso una prensa hidráulica PERKIN ELMER. Para cada excipiente se peso diferente cantidad de este para cada comprimido, por las condiciones de trabajo establecidas, Arbocel y Ludipress (500 mg), Prosolv HD 90(300mg). Todas las tabletas se comprimieron una por una. Los pasos que se siguieron a lo largo de este proceso fueron:

a. Se pesa la cantidad requerida individual de cada excipiente a ser compactado.

b. Se introduce en la cavidad del cilindro dentro de la matriz.

c. Se tapa la matriz con un disco introduciéndolo en la parte superior.

d. Se coloca la matriz en la prensa entre el elevador inferior y el tornillo superior.

e. Se bombea la prensa hasta que la presión va aumentando a la deseada observando el manómetro. Se hará una corrección de la presión considerando el área del punzón.

f. Se esperan 5 segundos y se abre la llave de purga liberando el aire desplazado.

g. Se saca la matriz de la prensa

h. Se eyecta la tableta

8. Medición de la resistencia a la ruptura en función de la fuerza de compresión, para predecir dicho comportamiento de los excipientes de compresión directa.

9. Análisis físico de las tabletas obtenidas en la etapa anterior:

a. Descripción

b. Masa (mg)

c. Diámetro (mm)

d. Altura (mm)

- e. Dureza (kp)
- f. Peso promedio (mg)
- g. Tiempo de desintegración (segundos)

10. Evaluación de resultados anteriores y escalamiento a un lote de mayor peso.

11. Los datos obtenidos de las presiones trabajadas se ajustaron de acuerdo al área del punzón, además que se hicieron conversiones de unidades de la dureza y presión para su fácil manejo.

12. Análisis de resultados con los modelos de Fell-Newton, Heckel y Walker. (Shapiro), usando sus respectivas ecuaciones:

Modelo	ECUACIONES		
Fell-Newton	$\sigma = \frac{2D}{\pi Dt}$		
Modelo de Walter	$v = a_1 - K_1 \ln P_1$	$volumen = v = \pi r^2 h$	
Modelo de Shapiro	$\ln \frac{1}{E} = \ln \frac{1}{E_0} + KP$	$porosidad = E = 1 - \frac{V_\infty}{V_1}$	$V_\infty = \frac{m}{\delta_v}$
Modelo de Heckel	$\ln \left(\frac{1}{1 - D_{rel}} \right) = A + KP$	$D_{rel} = \frac{\delta_{ap}}{\delta_{ver}}$	

4.2 EXCIPIENTES

4.2.1 ARBOCEL

Tipo A 300

Lote 0708030901

Fecha de Manufactura 092003

Fabricante J. Rettenmaier & Söhne (JRS)

4.2.2 LUDIPRESS

Lote 07437288QO

Fecha de Manufactura Julio 2004

Fabricante Nutrer Farma

4.2.3 PROSOLV

Tipo SCMM HD 90

Lote D9B4H71

Fecha de Manufactura Agosto 2004

Fabricante Nutrer Farma

4.3 EQUIPO

4.3.1 BALANZA METTLER TOLEDO

Serie 1122280616

Modelo PB 303-5

Inventario 2121740



4.3.2 DURÓMETRO SCHLEUNIGER

Modelo 6D

S/N 3169

Tablet tester

Inventario 1693087



4.3.3 DESINTEGRADOR EQUIPAR

Modelo esm-sa

S/N 178

Inventario 821699



4.3.4 DETERMINADOR DE DENSIDAD COMPACTADA

Modelo Erweka

SUM22

Inventario 1915195



4.3. 5 FLUJOMETRO

Serie 43657

Modelo 6DT

Marca Erweka

Inventario 580362



4.3.6 PRENSA HIDRÁULICA PERKIN ELMER

Inventario 2197028



4.3.7 VERNIER

Modelo general

Inventario 2161630



V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

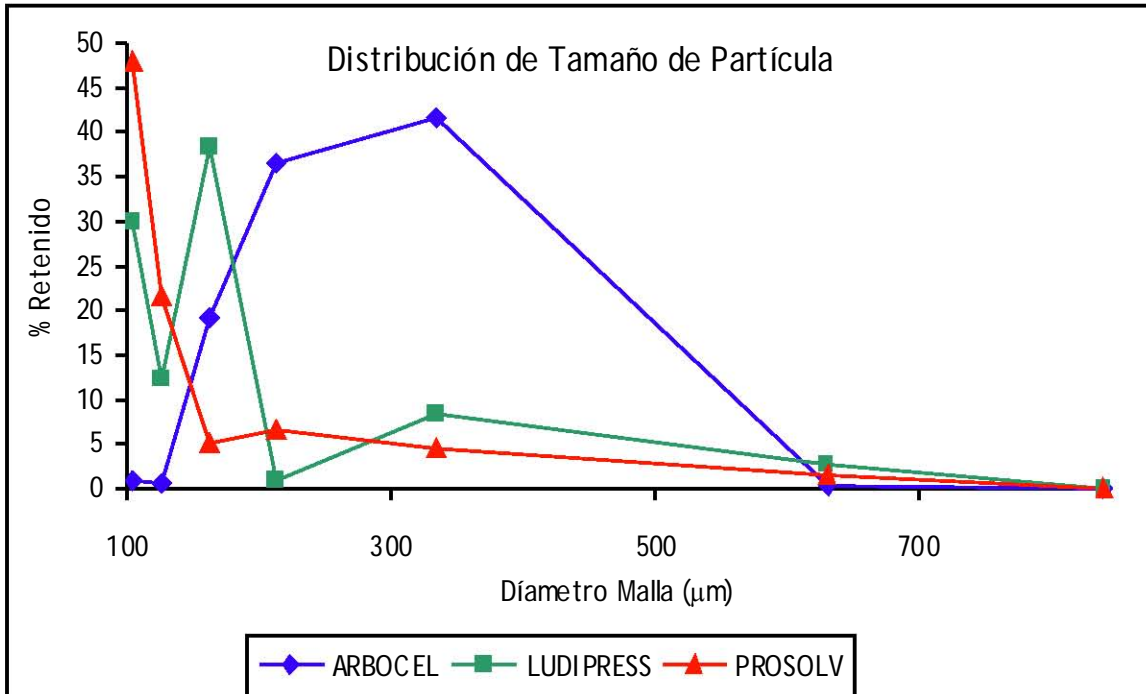
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 RESULTADOS REOLÓGICOS

5.1.1 Distribución de Tamaño de Partícula

Malla	base	150	100	80	60	40	20	
Diámetro de la malla	105	105	149	177	250	420	840	
ARBOCEL	% retenido promedio	0.854	0.737	19.294	36.638	41.499	0.281	0
	Diámetro promedio (μm)	89.722	187.198	3144.922	15644.639	13902.165	177.345	0
LUDIPRESS	% retenido promedio	29.936	12.156	38.298	0.839	8.531	2.682	0
	Diámetro promedio (μm)	3143.280	1547.658	6242.655	179.233	2857.885	1689.975	0
PROSOLV HD 90	% retenido promedio	47.922	21.465	4.989	6.491	4.492	1.497	0
	Diámetro promedio (μm)	5031.810	2726.118	813.288	1385.828	1504.987	943.110	0

Excipiente	Tamaño de partícula (μm)
Arbocel	254.06
Ludipress	169.39
Prosolv HD 90	142.64



En la determinación del tamaño de partícula se hizo una modificación donde el polvo retenido entre una malla y otra subsiguiente, determino que se realizara una modificación para obtener la abertura de malla correcta, ya que el polvo retenido presenta un tamaño de partícula menor, a la malla que atravesó y mayor del que tiene la malla donde está retenido. Por lo tanto se conoce el tamaño de las partículas que componen nuestros excipientes. El análisis de mallas se uso para la determinación de tamaño de partícula la cual es una distribución por tamaño y masa retenida. El Arbocel presenta un tamaño de partícula mayor ($254.06 \mu\text{m}$) que el Ludipress y el Prosolv HD 90, donde estos dos excipientes tienen un tamaño de partícula muy parecido. Los diámetros encontrados de los excipientes son basados en el peso por la abertura de las mallas de los tamices.

En la gráfica de distribución de tamaño de partícula se observa que el Ludipress tiene una distribución de tamaño de partícula variado debido a la forma tan irregular que tiene el polvo trabajado, probablemente surgió un estancamiento de partículas más grandes o irregulares. Se puede observar que las partículas grandes fluyen mejor que las partículas pequeñas porque tienen menor masa. Dado

que las partículas pequeñas pueden causar problemas de mezclado y por consecuencia de la compresión, por la fricción provocada por el movimiento.

De forma tal que nos permite determinar la forma farmacéutica más adecuada de acuerdo a las necesidades del fabricante y del paciente, para poder evitar problemas durante el proceso de compresión directa.

5.1.2 Ángulo de reposo

Excipiente	Angulo de reposo
Arbocel	15.29
Ludipress	12.83
Prosolv HD 90	10.73

Los tres tienen un tipo de flujo excelente ya que es <25; de acuerdo al Criterio de interpretación del ángulo de reposo y la fluidez del Anexo 8.0.

5.1.3 Densidad Aparente (δ_{apa}), Densidad Compactada (δ_{comp}), Índice de compresibilidad (%C), Densidad Verdadera (δ_v) y Porosidad

Excipiente	δ_{apa} (g/cm ³)	δ_v (g/cm ³)	δ_{comp} (g/cm ³)	Porosidad	% C
Arbocel	0.345	1.486	0.385	0.440	10.389
Ludipress	0.536	1.572	0.601	0.247	10.7
Prosolv HD 90	0.460	1.548	0.520	0.401	11.0

La densidad es definida como la relación de masa entre el volumen de una sustancia. Polvos con mayor cantidad de partículas pequeñas forman un empaquetamiento de mayor densidad, esto es debido a que las pequeñas partículas ocupan los espacios interparticulares que dejan las partículas grandes como es el caso del Ludipress y Prosolv HD 90. La densidad aparente del Arbocel es baja por tener mayor cantidad de partículas grandes y a la alta porosidad interparticular. La relación entre las densidades aparente y compactada de los excipientes es la porosidad. Los valores de densidad aparente, densidad compactada y porosidad, reflejan como los polvos reducen su volumen en la compresión sin llegar a una deformación.

Se aprecia la velocidad con que se elimina el aire presente en el polvo. El % de Compresibilidad es excelente para los 3 excipientes de acuerdo al rango 5-15, que se presenta en el Criterio de interpretación del Índice de compresibilidad del Anexo 8.0.

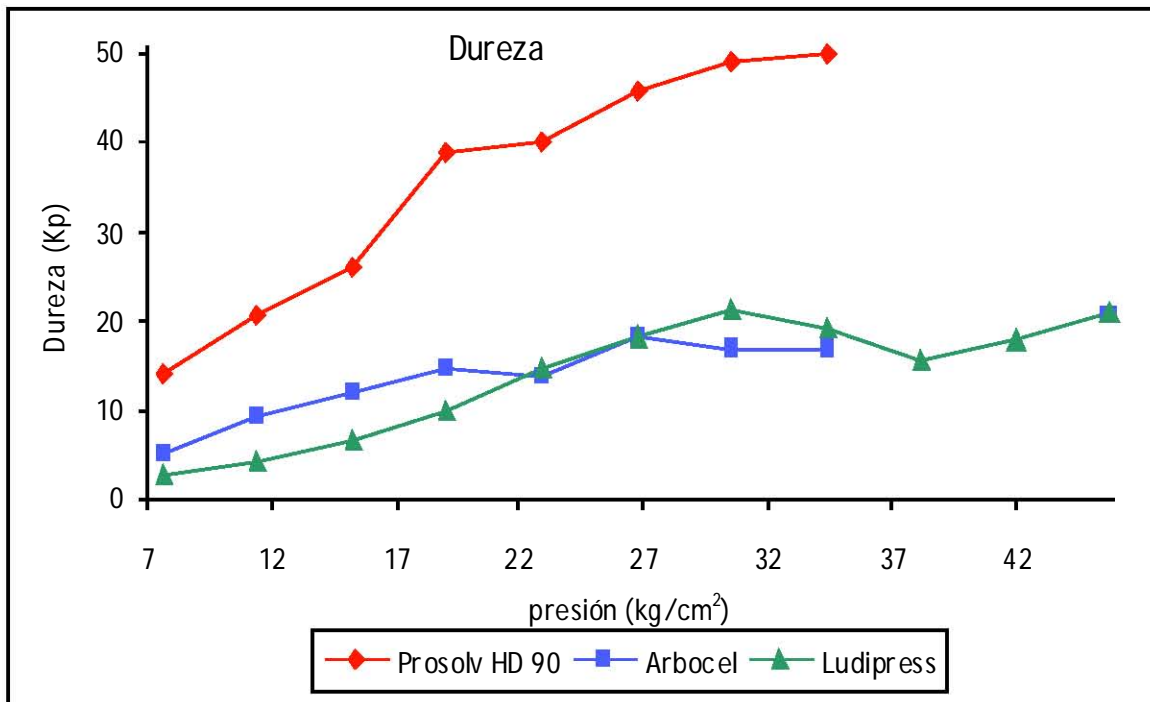
5.1. 4 Velocidad de flujo

Excipiente	Velocidad de flujo (g/s)
Arbocel	3.05
Ludipress	8.99
Prosolv HD 90	5.32

Esta prueba intenta simular la capacidad de fluidez de polvos y granulados, la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas y la prensa hidráulica o una tolva de una maquina tableteadora. El excipiente que fluyo más rápido fue el Arbocel y el que tardó más fue el Ludipress.

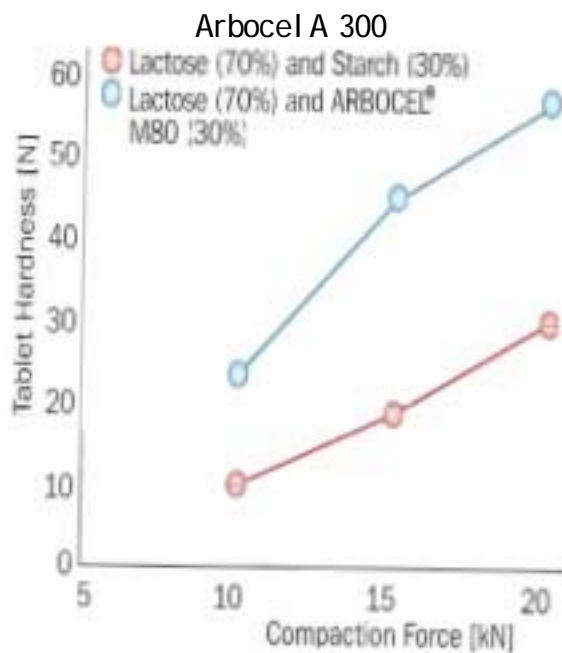
5.2 RESULTADOS DE LAS TABLETAS OBTENIDAS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN

PRESIÓN		DUREZA (KP)			ALTURA (MM)		
(kg/cm ²)	MPa	Arbocel	Ludipress	Prosolv HD 90	Arbocel	Ludipress	Prosolv HD 90
7.640	0.748	5.28	2.76	14.216	3.416	3.333	2.09
11.460	1.122	9.22	4.34	20.416	3.166	3.11	1.99
15.281	1.497	12.18	6.62	25.983	3.066	2.983	1.893
19.101	1.871	14.86	9.86	38.966	2.95	2.933	1.783
22.921	2.245	13.92	14.64	40.033	2.933	2.866	1.708
26.742	2.620	17.96	18.08	45.733	2.816	2.816	1.663
30.562	2.994	16.9	21.16	49.233	2.80	2.783	1.686
34.382	3.368	19.58	19.00	50.2	2.80	2.75	1.593
38.202	3.742		15.58			2.75	
42.023	4.117		17.80			2.80	
45.843	4.491	20.40	20.825		2.80	2.65	

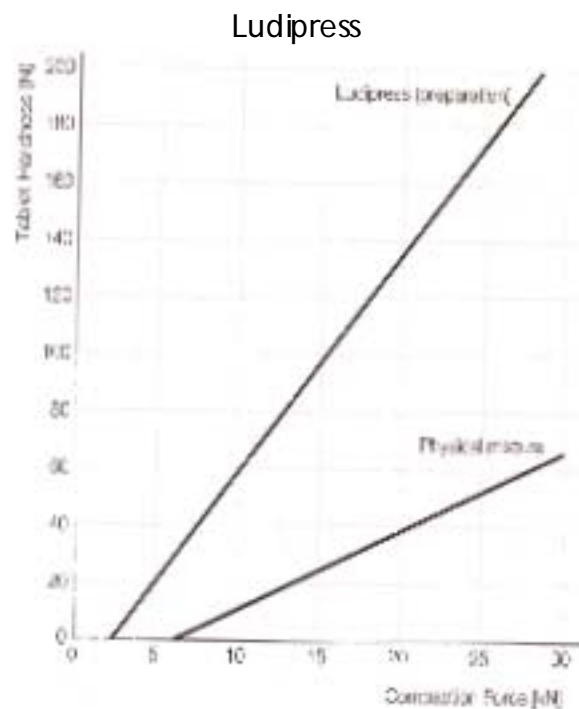


La dureza verifica la estabilidad mecánica de las tabletas mediante la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas. Donde el Prosolv HD 90 logra tener mayor resistencia a la ruptura, a una mayor fuerza de compresión, formando un compacto de menor tamaño (altura de la tableta), que el Ludipress y el Arboce1, aún así presentan una alta compactibilidad. Siendo observados estos resultados en las gráficas de dureza y altura. Observando que el aumento de la presión es proporcional a la dureza, haciendo al polvo más compacto.

Las siguientes gráficas son resultados proporcionados por la monografía del fabricante:

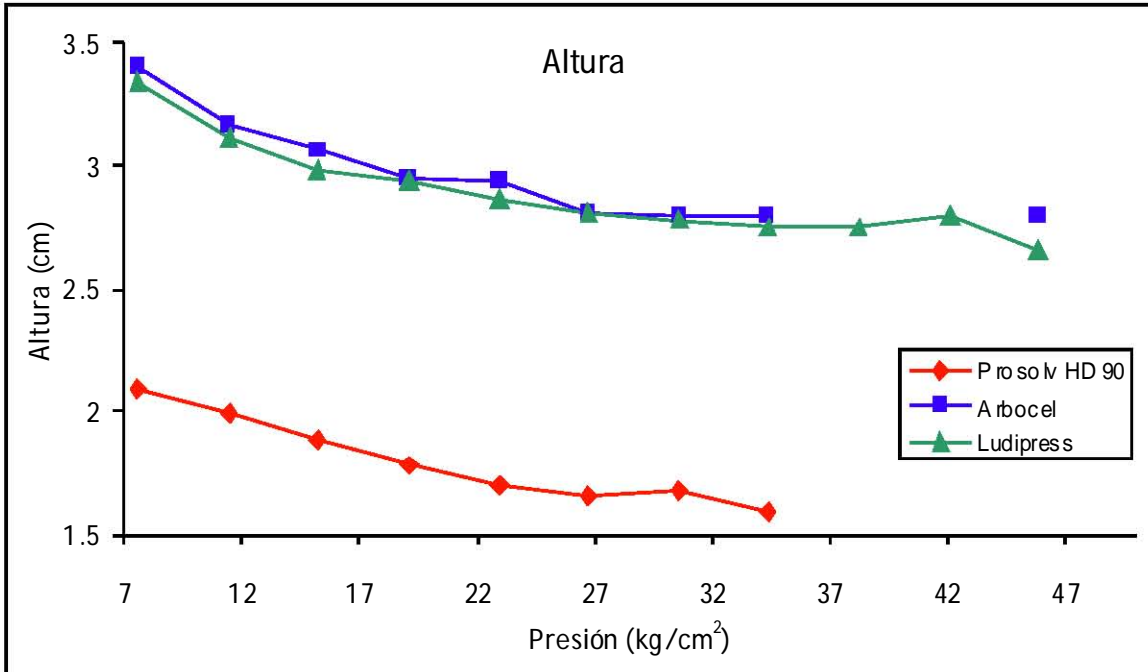


JRS Pharma. Leading the World in excipients.
4274E3.00305KE



BASF Aktiengesellschaft. ME 227e. June 1997 (JWF)

Al comparar los resultados obtenidos con los datos mostrados en las gráficas de arriba proporcionadas por los fabricantes se puede observar que, siguen el mismo comportamiento o la misma tendencia de ir aumentando la dureza, al aplicarles una mayor fuerza de compactación; estos comportamientos solo se pueden aproximar debido a las diferentes condiciones experimentales.



PRESIÓN MPA	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (S)		
	Arbocel	Ludipress	Proso lv HD 90
0.748	2 seg	2 seg 3'''	
1.122	3 seg 5'''	2 seg 9'''	
1.497	4 seg 8'''	1 seg 8'''	
1.871	8 seg 6'''	2 seg 7'''	
2.245	9 seg 4'''	2 seg 9'''	Al contacto con agua
2.620	9 seg 1'''	3 seg 1'''	
2.994	10 seg 4'''	4 seg 3'''	
3.368	10 seg 9'''	5 seg 1'''	
3.742		5 seg 6'''	
4.117		5 seg 3'''	
4.491	11 seg	5 seg	

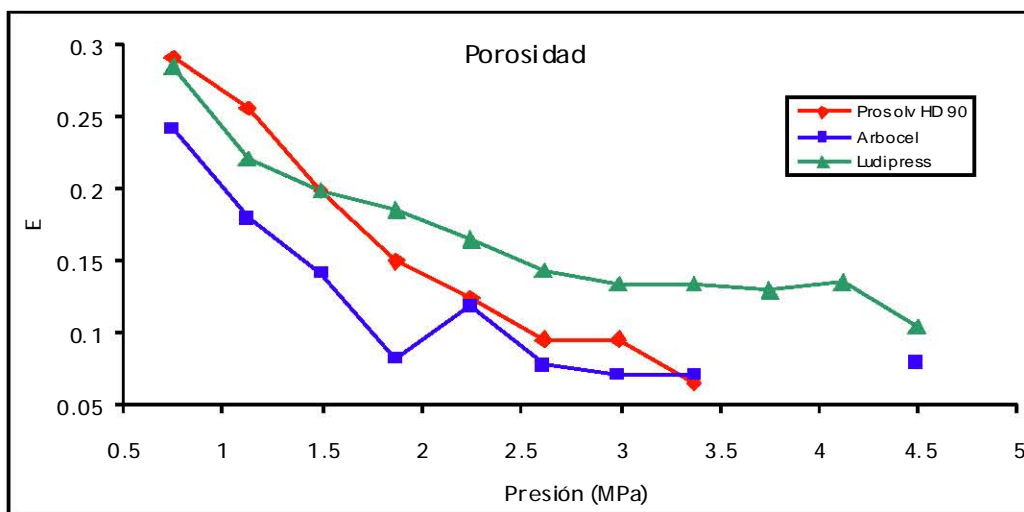
Al aumentar la presión la altura de las tabletas disminuye, porque hay un desplazamiento de aire que hay entre las partículas del excipiente, surgiendo un reacomodo de éstas. En la gráfica de altura se observa una meseta, ya que hay un cambio en la pendiente de la recta, por que la compresión llega aún máximo donde la altura de las tabletas ya no cambiará. La altura de las tabletas es muy importante ya que es relacionado directamente con la porosidad y la densidad del polvo, ya que a determinada presión que se le aplique está debe poder ser reproducible en todo el lote en cuestión al aspecto idéntico, tamaño, etc.

Al ser la tableta demasiado dura para el Prosolv HD 90 observamos que está se desintegraba al simple contacto con el agua, en cambio el Arbocel y el Ludipress su tiempo de desintegración continua siendo bajo, a pesar que se les aplico una igual fuerza de compactación. El tiempo de desintegración es el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo, sin que implique su disolución. Todas las tabletas se desintegraron y dan una prueba satisfactoria. El tiempo de desintegración que es bajo, se observa que va aumentando al aplicarle mayor fuerza, ya que existen espacios entre las partículas a menor presión.

5.3 RESULTADOS APLICANDO LOS MODELOS MATEMATICOS

5.3.1 Porosidad

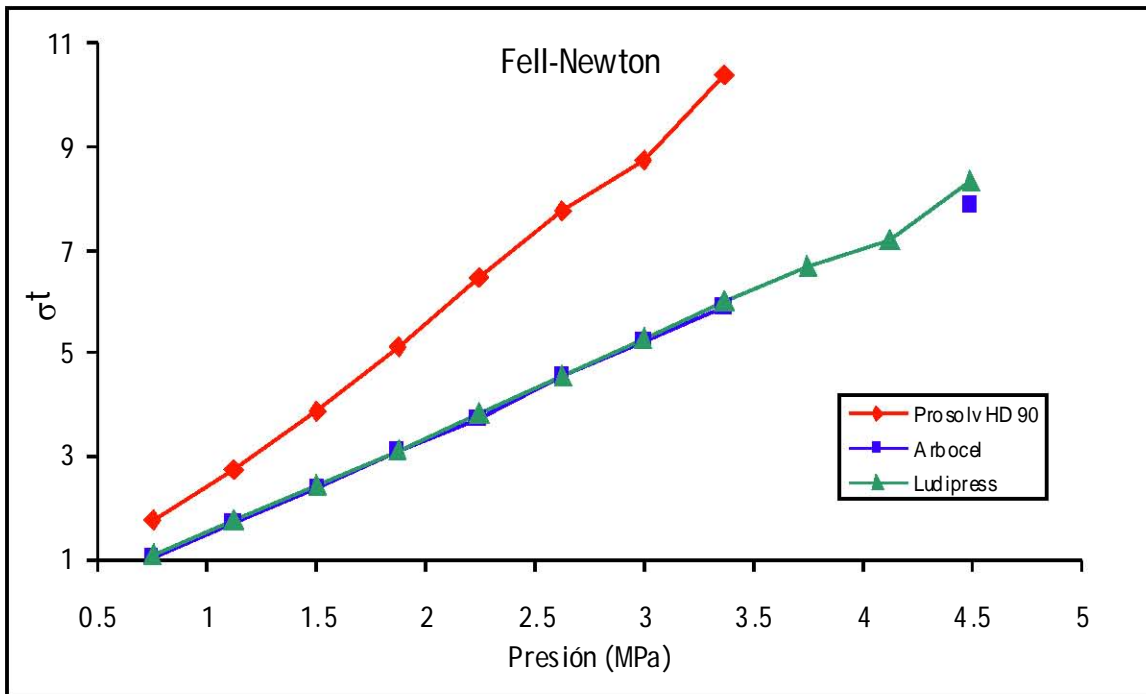
Presión MPa	Porosidad tableta (E)		
	Arbocel	Ludipress	Prosolv HD 90
0.748	0.240	0.283	0.290
1.122	0.179	0.220	0.255
1.497	0.140	0.197	0.197
1.871	0.081	0.183	0.147
2.245	0.118	0.163	0.123
2.620	0.076	0.142	0.095
2.994	0.069	0.132	0.094
3.368	0.069	0.132	0.064
3.742		0.128	
4.117		0.133	
4.491	0.078	0.102	



En la gráfica de porosidad se observa un decremento de ésta, al ir aumentando la presión, donde los espacios interparticular disminuyen siendo el aire desplazado, habiendo un reacomodo de partículas.

5.3.2 Modelo de Fell-Newton

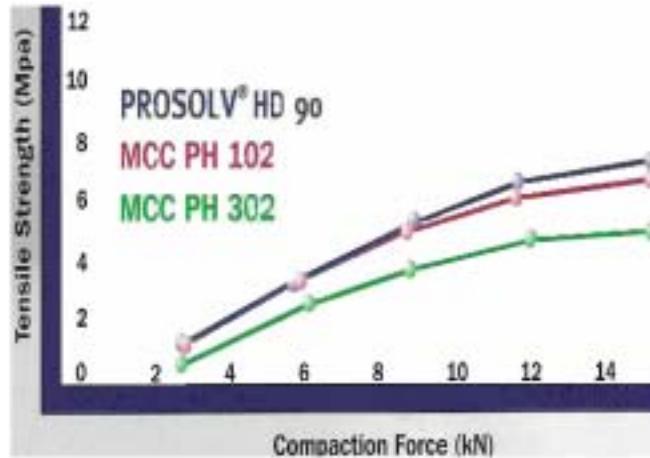
Presión MPa	Fell-Newton (σ_t)		
	Arbocel	Ludipress	Prosolv HD 90
0.748	1.075	1.100	1.754
1.122	1.740	1.768	2.763
1.497	2.396	2.460	3.879
1.871	3.106	3.127	5.148
2.245	3.753	3.845	6.438
2.620	4.566	4.566	7.729
2.994	5.237	5.274	8.728
3.368	5.891	5.998	10.375
3.742		6.665	
4.117		7.200	
4.491	7.855	8.300	



Este modelo nos ayuda a determinar que al ir aumentando la presión de compactación, la tableta tiene una menor fuerza tensil. La fuerza tensil es proporcional a la presión ejercida sobre el polvo, siendo inversamente proporcional

a la altura, observando un aumento lineal, por haber un reacomodo de partículas, observando que todo está en función de la altura del compacto para los tres excipientes, siendo notablemente mayor esta fuerza para el Prosolv HD 90.

Prosolv HD 90

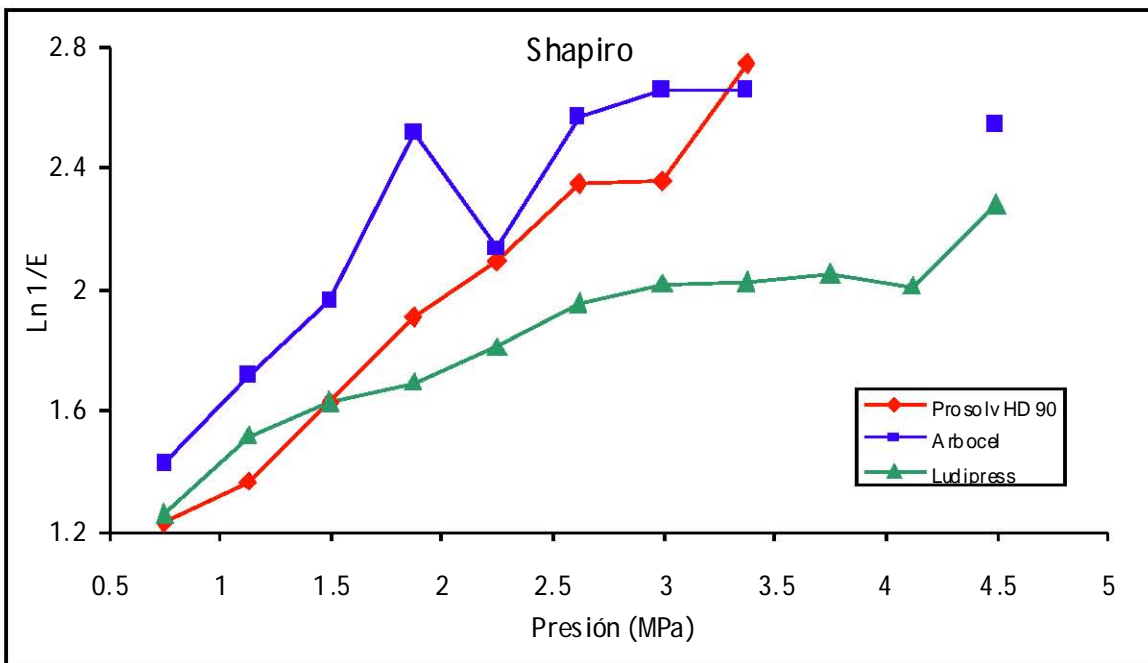


JRS Pharma. Leading the World in excipients.
41003Eur 3.00411KE

En la gráfica presente se muestra el comportamiento determinado por el fabricante, en comparación con nuestros resultados las unidades manejadas entre las gráficas son diferentes; pero los resultados son muy parecidos para el Prosolv HD 90 en la fuerza tensil.

5.3.3 Modelo de Shapiro

Presión MPa	Shapiro $\ln(1/E)$		
	Arbocel	Ludipress	Prosolv HD 90
0.748	1.424	1.261	1.235
1.122	1.720	1.513	1.366
1.497	1.961	1.622	1.621
1.871	2.513	1.693	1.910
2.245	2.136	1.809	2.091
2.620	2.566	1.951	2.351
2.994	2.661	2.018	2.360
3.368	2.661	2.024	2.738
3.742		2.050	
4.117		2.010	
4.491	2.539	2.273	



$$\ln \frac{1}{E} = \ln \frac{1}{E_0} + KP$$

	Arbocel	Ludipress	Prosolv HD 90
ECUACIÓN	$Y=0.7316\ln(x)+1.719$	$Y=0.501\ln(x)+1.4209$	$Y=0.9904\ln(x)+1.3479$
PENDIENTE (K)	0.7316	0.501	0.9904
ORDENADA ($\ln 1/E_0$)	1.719	1.4209	1.3479
R^2	0.8301	0.9611	0.9454

El modelo de Shapiro mide la porosidad del compacto después de la compactación, que es lo mismo como se elimina el aire del polvo. En la gráfica se observa que la presión y el logaritmo natural del inverso de la porosidad son directamente proporcionales, las pendientes seguirán aumentando hasta que llegue a un punto o límite elástico y el polvo se llegara a deformar.

El ludipress presenta una pendiente más pequeña con respecto a los otros dos excipientes, aunque el comportamiento del Arbocel es muy parecido pero no igual; esto nos dice que la porosidad no disminuye considerablemente, al haber un reacomodo inicial de las partículas del polvo, no permite que al ir aumentando la presión haya una disminución en la porosidad, aunque haya un aumento en la fuerza de compactación.

El prosolv HD 90 tiene la pendiente de mayor tamaño, esto nos dice que si hay un decremento en la porosidad, al ir aumentando la presión los espacios de las partículas se reducen disminuyendo el aire que hay entre las partículas, habiendo un reacomodo.

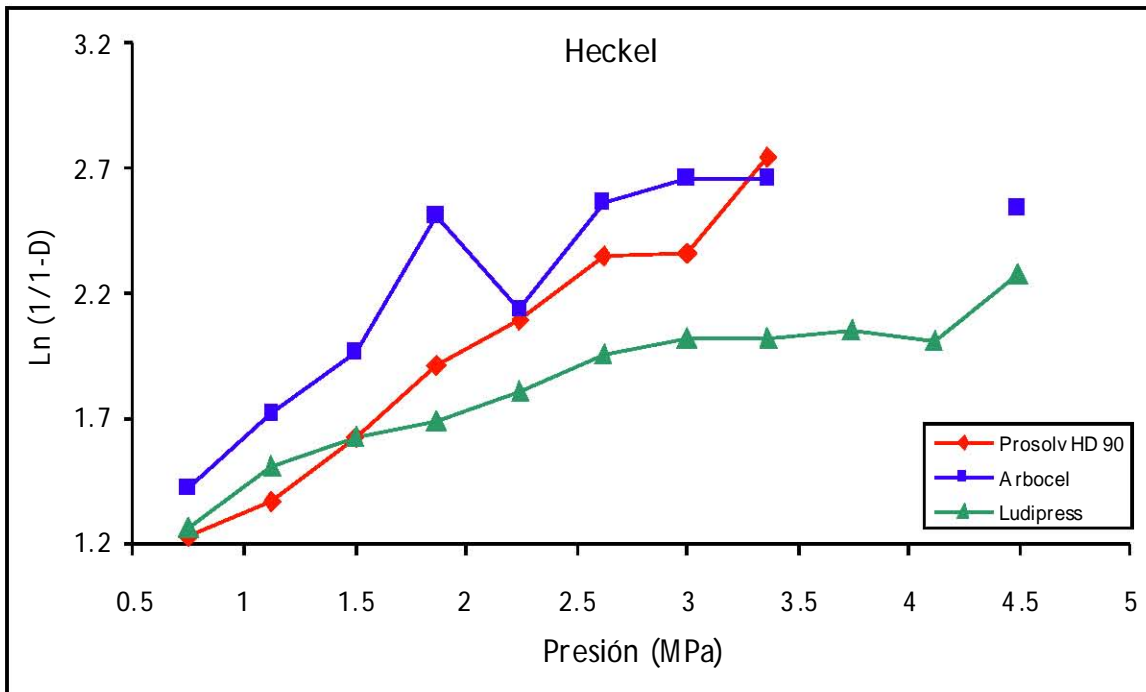
5.3.4 Modelo de Heckel

Presión MPa

$$\text{Heckel } \ln\left(\frac{1}{1-D_{rel}}\right)$$

Arbocel Ludipress Prosolv HD 90

0.748	1.424	1.261	1.235
1.122	1.720	1.513	1.366
1.497	1.961	1.622	1.621
1.871	2.513	1.693	1.910
2.245	2.136	1.809	2.091
2.620	2.566	1.951	2.351
2.994	2.661	2.018	2.360
3.368	2.661	2.024	2.738
3.742		2.050	
4.117		2.010	
4.491	2.539	2.273	



$$\ln\left(\frac{1}{1-D_{rel}}\right) = A + KP$$

	Arbocel	Ludipress	Prosolv HD 90
ECUACIÓN	Y= 0.7403Ln(x)+1.695	Y=0.5098Ln(x)+1.418	Y=1.0243Ln(x)+1.3253
PENDIENTE (K)	0.7403	0.5098	1.0243
ORDENADA (A)	1.695	1.418	1.3253
R ²	0.8925	0.9732	0.9696

El modelo de Heckel se usa para interpretar el comportamiento de las densidades de los diversos polvos, en nuestro caso de excipientes; Se puede observar en la tabla o en la gráfica la influencia que tiene la presión sobre la densidad relativa del polvo, donde se considera la masa total del compacto; deduciendo que al aplicar mayor presión sobre el polvo, el espacio que este ocupa es menor, habiendo una disminución en la densidad, esto se puede observar también en el modelo de Walter. Esto se puede entender de la siguiente manera el inverso negativo de la porosidad (1-D) ejerce presión sobre la cara superior de la tableta.

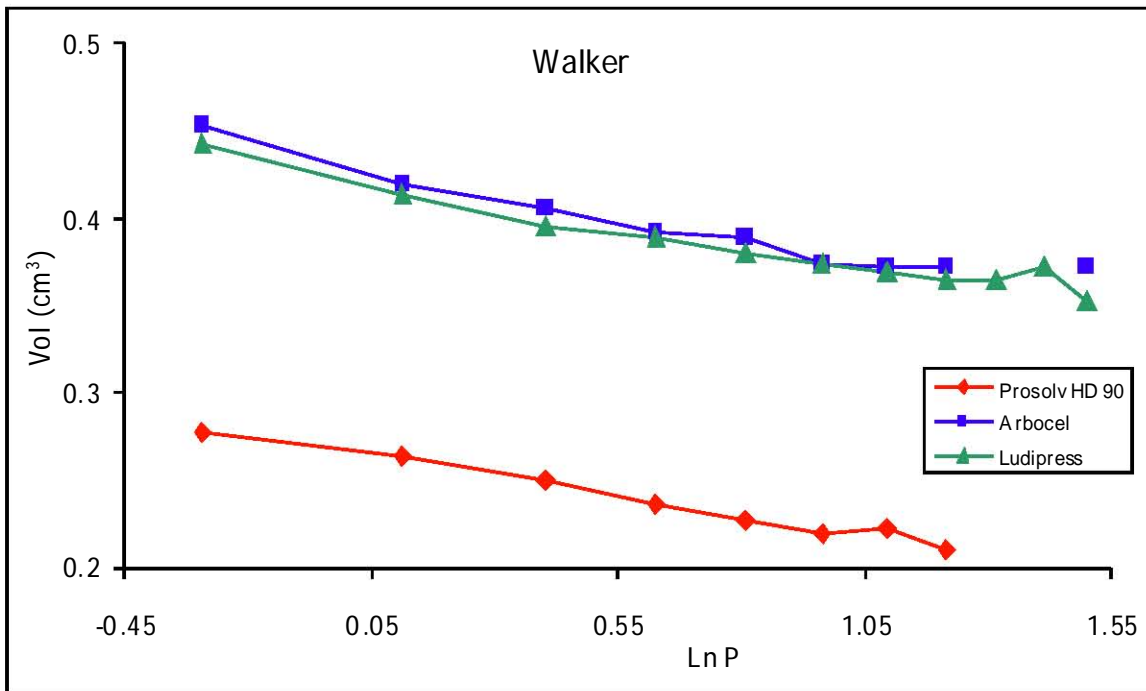
El Prosolv HD 90 es el excipiente que presenta mayor cambio en su densidad relativa, conforme aumenta la fuerza de compresión, este comportamiento es muy similar para el Arbocel. El Ludipress es el que presenta un menor cambio en la densidad relativa del compacto.

El Prosolv HD 90 presenta la pendiente más alta, teniendo un comportamiento plástico, disminuyendo esta plasticidad en el Arbocel y en menor grado el Ludipress.

En la gráfica 21⁵ se muestran resultados del Ludipress, el rango de presiones es muy amplio pero exactamente nuestros resultados tienen el mismo comportamiento.

5.3.5 Modelo de Walter

Valor real Presión MPa	Ln Presión	Walter (Volumen)		
		Arbocel	Ludipress	Prosolv HD 90
0.748	-0.289	0.452	0.441	0.277
1.122	0.115	0.419	0.412	0.264
1.497	0.403	0.406	0.395	0.250
1.871	0.626	0.391	0.388	0.236
2.245	0.809	0.388	0.379	0.226
2.620	0.963	0.372	0.372	0.220
2.994	1.096	0.371	0.368	0.222
3.368	1.214	0.371	0.365	0.211
3.742	1.319		0.365	
4.117	1.415		0.371	
4.491	1.502	0.371	0.351	



		$v = a_1 - K_1 \ln P_1$	$v = \pi r^2 h$	
	Arbocel	Ludipress	Prosolv HD 90	
ECUACIÓN	$Y = -0.0597x + 0.4314$	$Y = -0.0497x + 0.4215$	$Y = -0.0474 + 0.2667$	
PENDIENTE (K_1)	-0.0597	-0.0427	-0.0474	
ORDENADA (a_1)	0.4314	0.4215	0.2667	
R^2	0.979	0.9777	0.9869	

Este modelo nos habla de la relación entre el volumen y la presión en su forma logarítmica ejercida sobre el compacto. Se observa el cambio de volumen que ocupa nuestra tableta disminuyendo al ir incrementando la presión, que está en función de la altura de la tableta.

La pendiente expresa cuando hay un cambio de volumen, cuando la presión aumenta. Viendo esto reflejado en nuestros excipientes, ya que el Ludipress presenta un cambio mayor de pendiente, donde hay una mayor compresión, reduciendo el volumen del compacto, al ir incrementando la fuerza de compactación. En cambio el Prosolv HD 90 presenta una pendiente pequeña, con respecto al Arbocel, lo que nos indica que el cambio de volumen disminuye muy poco con respecto a la fuerza de compactación.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Se determino que los excipientes de compresión directa cumplieron con buenas propiedades reológicas, elevada compresibilidad. El estudio de compresión se siguió evaluando densidad aparente, densidad compactada, densidad verdadera y porosidad y estas propiedades reflejan el comportamiento de los polvos al reducir su volumen a diferentes presiones de compactación.

Los modelos matemáticos empleados analizan el cambio de altura de las tabletas por la presión aplicada. Concluyendo que la resistencia a la ruptura se ve influenciada directamente proporcional sobre la fuerza de compresión. Y que cada material tiene comportamiento diferente al ser sometido a compactación.

Y para seleccionar el mejor excipiente, se debe considerar las propiedades y características que se requieran en la formulación, considerando las propiedades físicas, químicas y biológicas de los principios activos y de los excipientes.

Cumpliendo con todos los objetivos planteados al inicio del presente trabajo

VII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Encyclopedia Of Pharmaceutical Technology. 2^a Ed; Vol. 3; Edited by James Swawbrick and James C. Boylan. Marcel Dekker, Inc. 2002. New York (United States of America); Págs 2670.
- 2.- Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Edited by Göran Alderborn and Christer Nyström. Marcel Dekker, Inc. 1996 New York (United States of America); Págs 18, 48, 55.
- 3.- Physical Characterization Of Pharmaceutical Solids. Edited by Harry G. Brittain Ohmeda, Inc. / Marcel Dekker, Inc. 1995 Murray Hill, New Jersey United States of America); Págs 287-289
- 4.- Petra M. Belda, Jobst B. Mielck. The difficulty in the assessment of the compression behaviour of powder mixtures: Double layer tablets versus arithmetic additivity rule European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. (2005); Vol. xx; Págs 1-13.
- 5.- Handbook of Pharmaceutical Excipients. 4a Ed. Editorial Pharmaceutical Press. Londres (2003)
- 6.- A. Hassanpour, M. Ghadiri. Distinct element analysis and experimental evaluation of the Heckel analysis of bulk powder compression. Powder Technology. (2004); Vol.141; Págs 251- 261.
- 7.- Filip Kiekens, Ann Debunne, Chris Vervaet, Lieven Baert, Filip Vanhoutte, Ivo Van Assche, Francois Menard, Jean Paul Remon. Influence of the punch diameter and curvature on the yield pressure of MCC-compacts during Heckel analysis. European Journal of Pharmaceutical Sciences. (2004); Vol. 22; Págs 117-126.
- 8.- Keith Marshall. Compression/Compaction. (www.fmcbiopolymer.com)

- 9.- Lachman, Lean. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Editorial Lea & Febiger. Philadelphia (1986); Págs. 66, 72-73.
- 10.- Álvarez Ávila, Guadalupe. Desarrollo y validación de procesos farmacéuticos: caracterización física y funcional de la celulosa microcristalina silicificada en compresión directa. Tesis Licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo)-UNAM, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. México: El autor, 2003.
- 11.- Mintong Guo, Francis X. Muller, Larry L. Augsburger. Evaluation of the plug formation process of silicified microcrystalline cellulose. International Journal of Pharmaceutics. (2002) Vol. 233; Págs 99-109.
- 12.- Alpízar Ramos Ma. del Socorro. Manual de Prácticas de Laboratorio de Tecnología Farmacéutica II (1747). Facultad de Química, UNAM (2006); Págs 35-39.
- 13.- Stephen Edge, D. Fraser Steele, Ansong Chen, Michael J. Tobyn, John N. Staniforth. The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. International Journal of Pharmaceutics. (2000); Vol. 200; Págs 67-72.
- 14.- Remington, Gennaro. Farmacología. 20a Ed. Tomo 1. Editorial Médica Panamericana (2003). Capítulo 45; Págs 996-1005, 1009-1010.
- 15.- Alpízar Ramos Ma. del Socorro y Efrén Hernández Baltazar. Formas Farmacéuticas Sólidas. Facultad de Química, UNAM y Facultad de Farmacia, UAEM . México, (2004); Págs 43-47.
- 16.- Steel Robert y Torrie James. Biostatística: Principios y Procedimientos. 2ª Ed. Editorial McGraw-Hill. México, (1988); Págs 231-234.

VIII. ANEXOS

Anexo 8.0

- ❖ Densidad aparente y densidad compactada.

Para sacar la densidad aparente se utiliza la fórmula:

$$\delta_{apa} = \frac{masa}{Vol. Inicial}$$
$$\delta_{comp} = \frac{masa}{Vol. cte}$$
$$\%C = \frac{(\delta_{comp} - \delta_{apa})}{\delta_{comp}}$$

Para sacar la densidad verdadera se usa:

$$\delta_v = \frac{(PV * (P_4 - P_1))}{[P_4 + (P_3 - P_1) - P_5]}$$

$$PV = \frac{P_3 - P_1}{P_2 - P_1}$$

$$E = \frac{1 - DA}{DV}$$

P_1 = picnómetro vacío

P_2 = picnómetro lleno con agua purificada

P_3 = picnómetro lleno con vaselina líquida

P_4 = picnómetro con muestra

P_5 = picnómetro con muestra más vaselina líquida

PV = Peso específico de la vaselina

E = porosidad

- ❖ Distribución de tamaño de partícula

$$\%R = \frac{Masa Retenida\ 1 - Masa Retenida\ 2}{masa} * 100$$

$$Tamaño\ de\ la\ malla\ real = \frac{diametro\ de\ la\ malla\ (d_n) + diametro\ de\ la\ siguiente\ malla\ (d_{n+1})}{2}$$

$$Díametro\ promedio\ (\bar{d}) = \frac{\sum d_i * w_i}{\sum w_i}$$

- ❖ Velocidad de flujo

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

Vf = Velocidadde flujo

m = Pesode la muestra - peso dl vaso vacío (g)

t = tiempo (s)

❖ Modelos Matemáticos

MODELO	ecuaciones	
Fell-Newton	$\sigma = \frac{2D}{\pi Dt}$	
Modelo de Walter	$v = a_1 - K_1 \ln P_1$	$\text{volumen} = v = \pi r^2 h$
Modelo de Shapiro	$\ln \frac{1}{E} = \ln \frac{1}{E_0} + KP$	$\text{porosidad} = E = 1 - \frac{V_\infty}{V_1} \quad V_\infty = \frac{m}{\delta_v}$
Modelo de Heckel	$\ln \left(\frac{1}{1 - D_{rel}} \right) = A + KP$	$D_{rel} = \frac{\delta_{ap}}{\delta_{ver}}$

❖ Criterio de interpretación del ángulo de reposo y la fluidez

ÁNGULO DE REPOSO	FLUIDEZ
< 25	Excelente
25-30	Buena
30-40	Regular
>40	Pobre

❖ Criterio de interpretación del % de Compresibilidad

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

Anexo 8.1

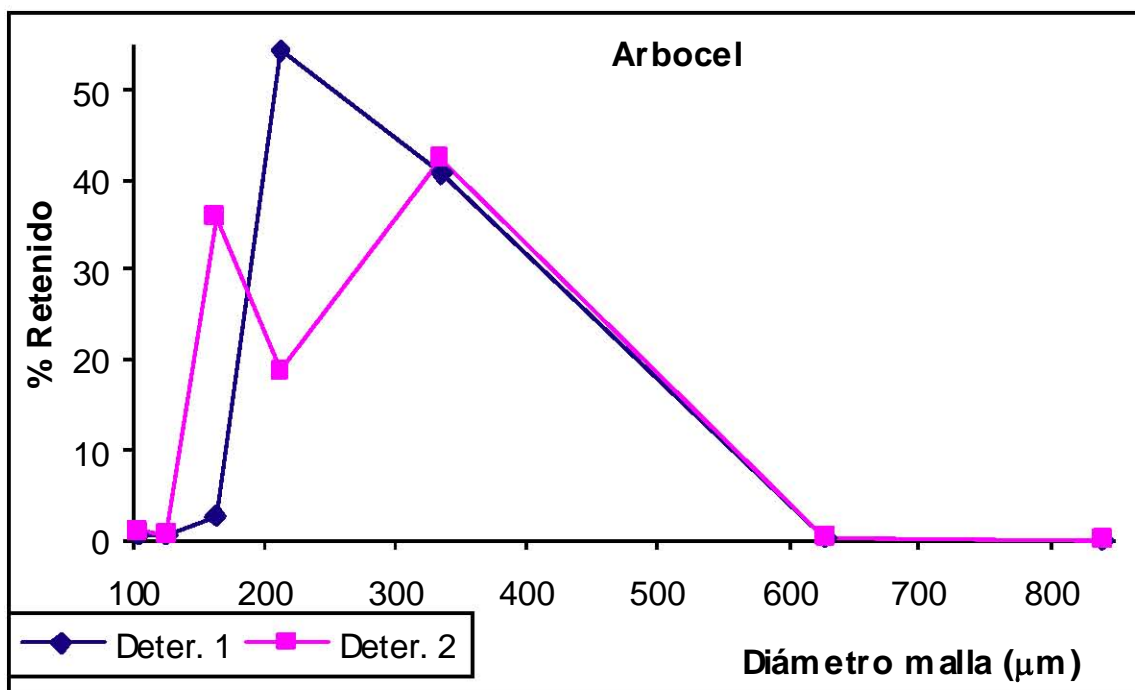
8.1.1 Pruebas reológicas del ARBOCEL

8.1.1.1 Distribución de Tamaño de Partícula

Masa 1 = 10.011 g

Masa 2= 10.186 g

Malla	Diámetro Malla	Masa retenida 1 (g)	Masa retenida 2 (g)	% Retenido 1	% Retenido 2
base	105	0.066	0.107	0.659	1.05
150	127	0.071	0.078	0.709	0.765
100	163	0.266	3.660	2.657	35.931
80	213.5	5.440	1.929	54.34	18.937
60	335	4.075	4.308	40.705	42.293
40	630	0.025	0.032	0.249	0.314
20	840	0	0	0	0



8.1.1.2 Ángulo de reposo

Muestra (g)	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Ángulo de reposo
10.081	1.88	7.20	14.633
10.392	20.03	7.10	15.956
	Promedio		15.29 fluidez excelente

8.1.1.3 Densidad Aparente (δ_{apa}), Densidad Compactada (δ_{comp}), Índice de compresibilidad (%C), Densidad Verdadera (δ_v) y Porosidad

Muestra (g)	Volumen inicial (mL)	Volumen constante (mL)	δ_{apa} (g/cm ³)	δ_{comp} (g/cm ³)	% C
30.051	87	78	0.3454	0.385	10.389
30.046	87	78	0.3453	0.385	10.389
	Promedio		0.345	0.385	10.389

8.1.1.4 Densidad Verdadera (δ_v) y Porosidad

Muestra (g)	δ_v (g/cm ³)	Porosidad
3.504	1.484	0.442
3.507	1.489	0.439
Promedio	1.486	0.440

8.1.1.5 Velocidad de flujo

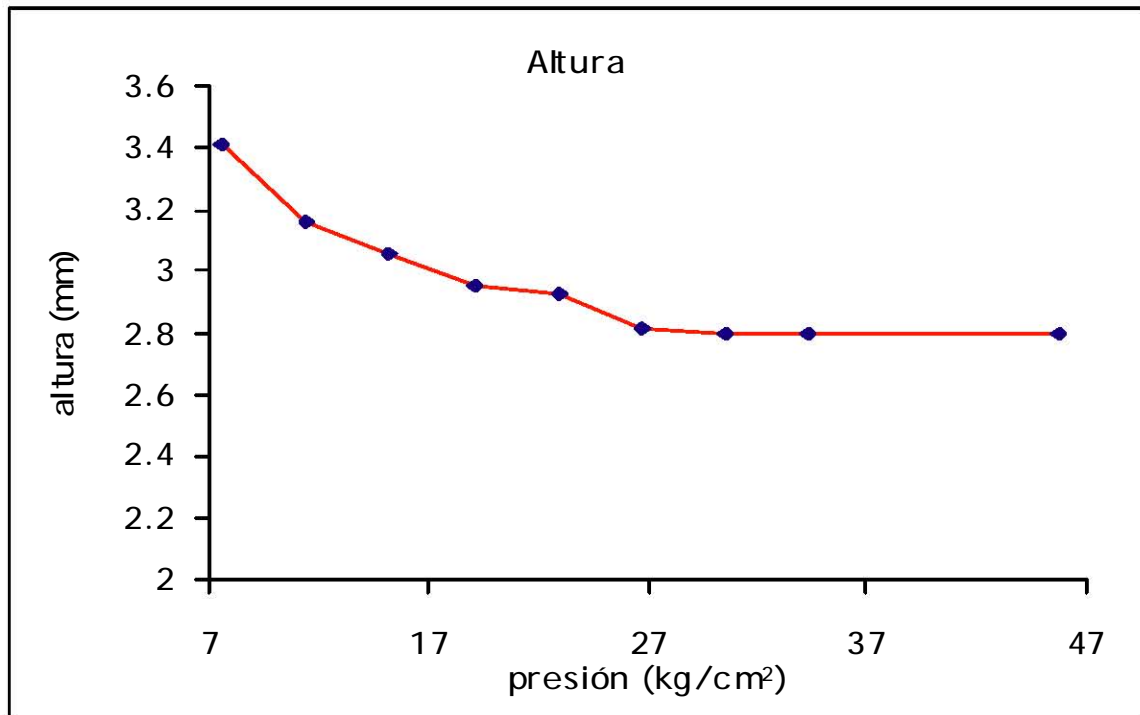
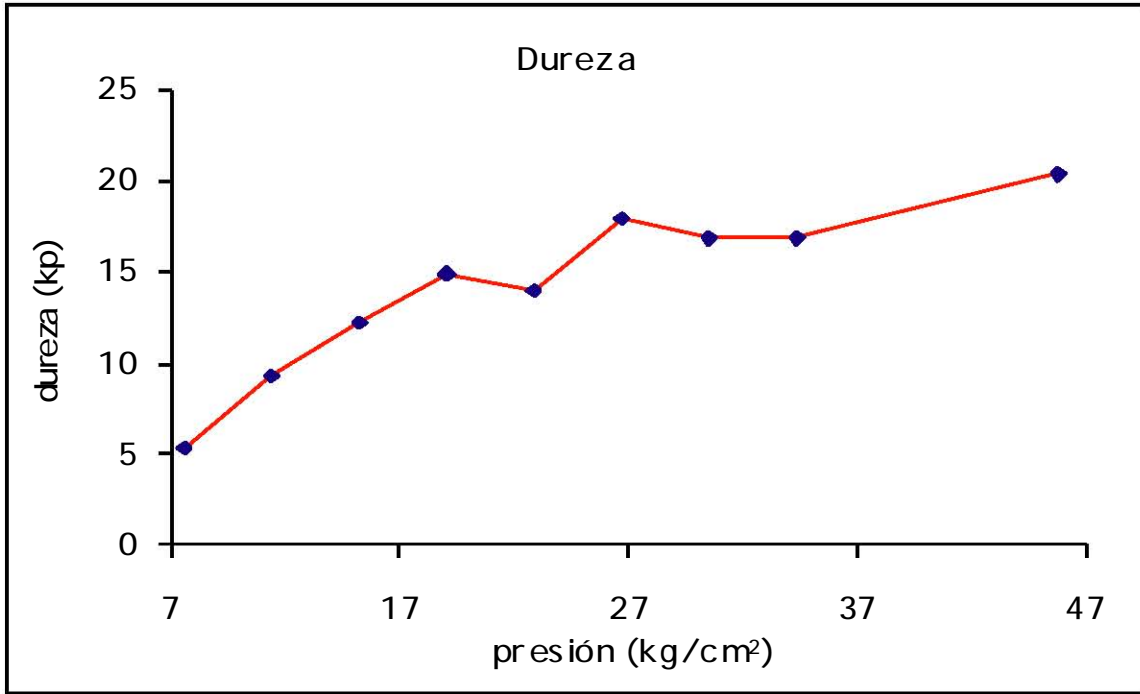
Masa (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
10.105	3.4	2.972
10.056	3.2	3.142
10.079	3.3	3.054
	Promedio	3.050

8.1.1.6 Determinación del tamaño de partícula

Diámetro de la malla	Diámetro*Det 1	Diámetro*Det 2
105	69.195	110.25
127	90.043	97.155
163	433.091	5856.753
213.5	11601.59	4043.0495
335	13636.175	14168.155
630	156.87	197.82
840	0	0
Tamaño de partícula (μm)	261.651487	246.481846
promedio		254.06

8.1.2 RESULTADOS DE LAS TABLETAS OBTENIDAS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN

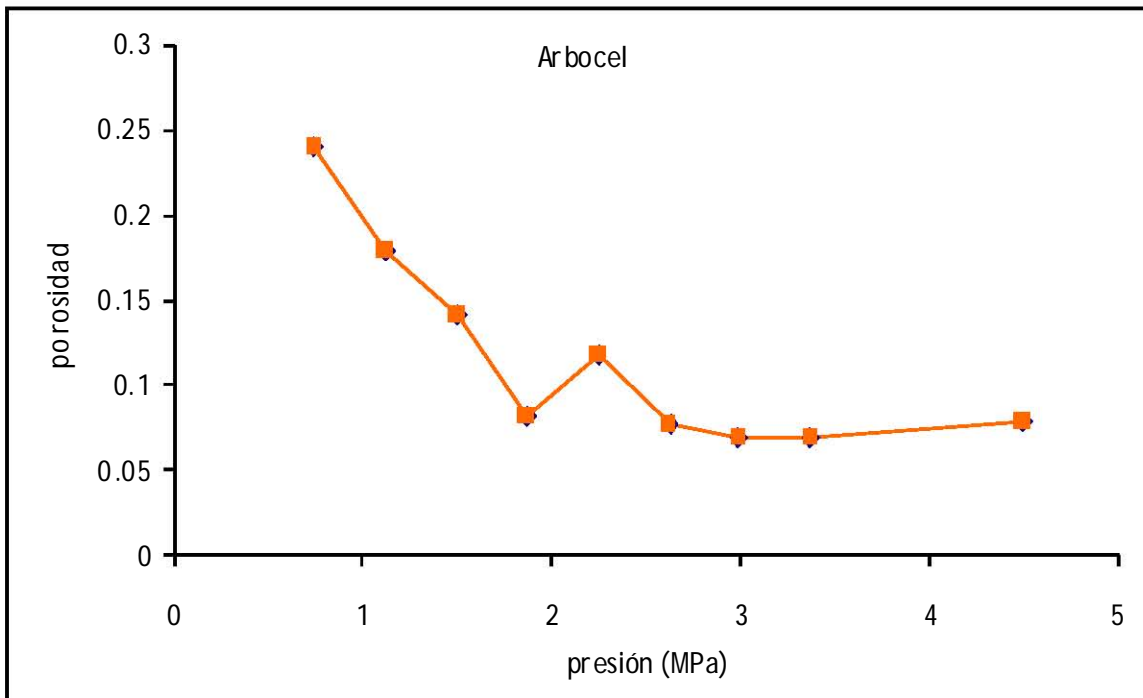
Presión (kg/cm^2)	Descripción	Peso \bar{x} (g)	Dureza (Kp)	Altura (mm)	Diámetro (mm)	T. desintegración
7.640		0.510	5.28	3.416		2 seg
11.460		0.511	9.22	3.166		3 seg 5'''
15.281	Tabletas de color blanco redondas	0.518	12.18	3.066	13.0	4 seg 8'''
19.101		0.534	14.86	2.95		8 seg 6'''
22.921		0.509	13.92	2.933		9 seg 4'''
26.742		0.511	17.96	2.816		9 seg 1'''
30.562		0.513	16.9	2.8		10 seg 4'''
34.382		0.513	19.58	2.8		10 seg 9'''
45.843		0.508	20.4	2.8		11 seg



8.1.3 RESULTADOS APLICANDO LOS MODELOS MATEMATICOS

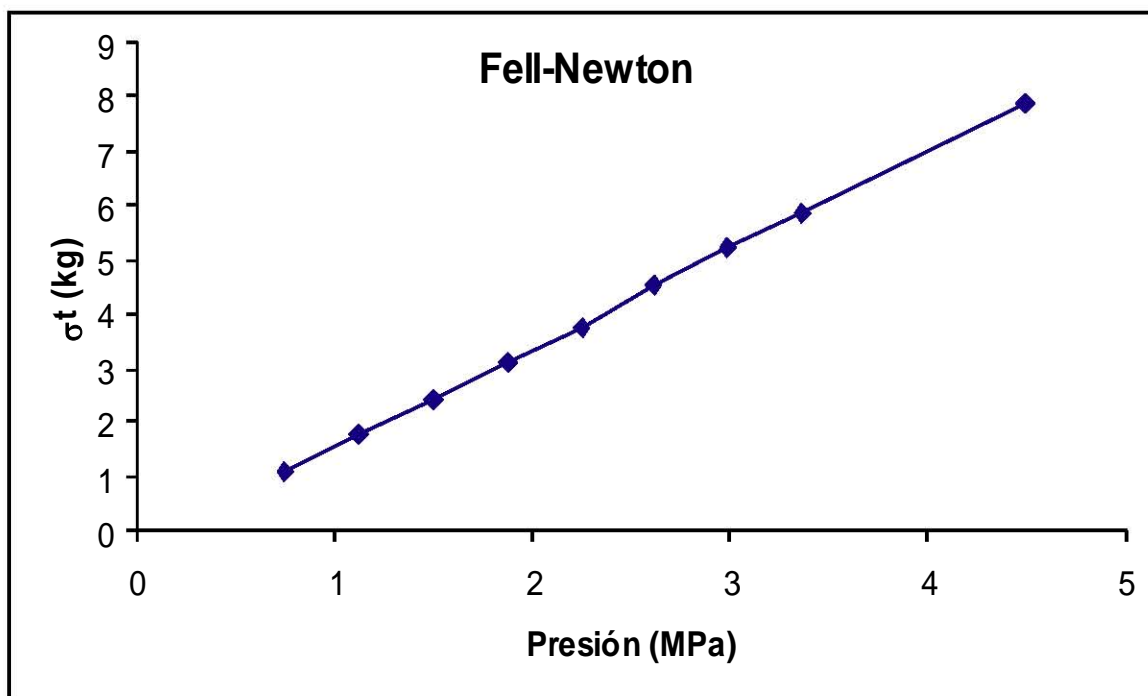
8.1.3.1 Porosidad

Presión MPa	masa tableta (g)	altura(cm)	δ_{apa} tableta	E(porosidad)
0.748	0.51	0.341	1.126	0.240
1.122	0.511	0.316	1.218	0.179
1.497	0.518	0.306	1.275	0.140
1.871	0.534	0.295	1.363	0.081
2.245	0.509	0.293	1.308	0.118
2.620	0.511	0.281	1.370	0.076
2.994	0.513	0.28	1.380	0.069
3.368	0.513	0.28	1.380	0.069
4.491	0.508	0.28	1.366	0.078



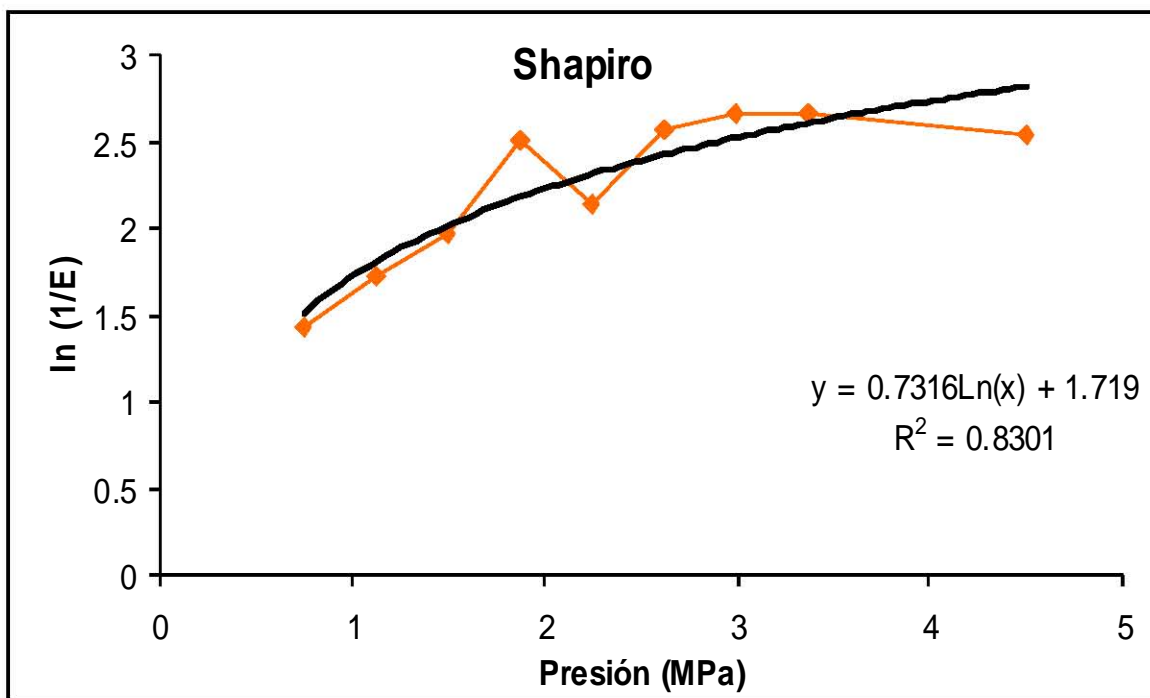
8.1.3.2 Modelo de Fell-Newton

presión (kg/cm ²)	Presión MPa	altura(cm)	t
7.640	0.748	0.341	1.075
11.460	1.122	0.316	1.740
15.281	1.497	0.306	2.396
19.101	1.871	0.295	3.106
22.921	2.245	0.293	3.753
26.742	2.620	0.281	4.566
30.562	2.994	0.28	5.237
34.382	3.368	0.28	5.891
45.843	4.491	0.28	7.855



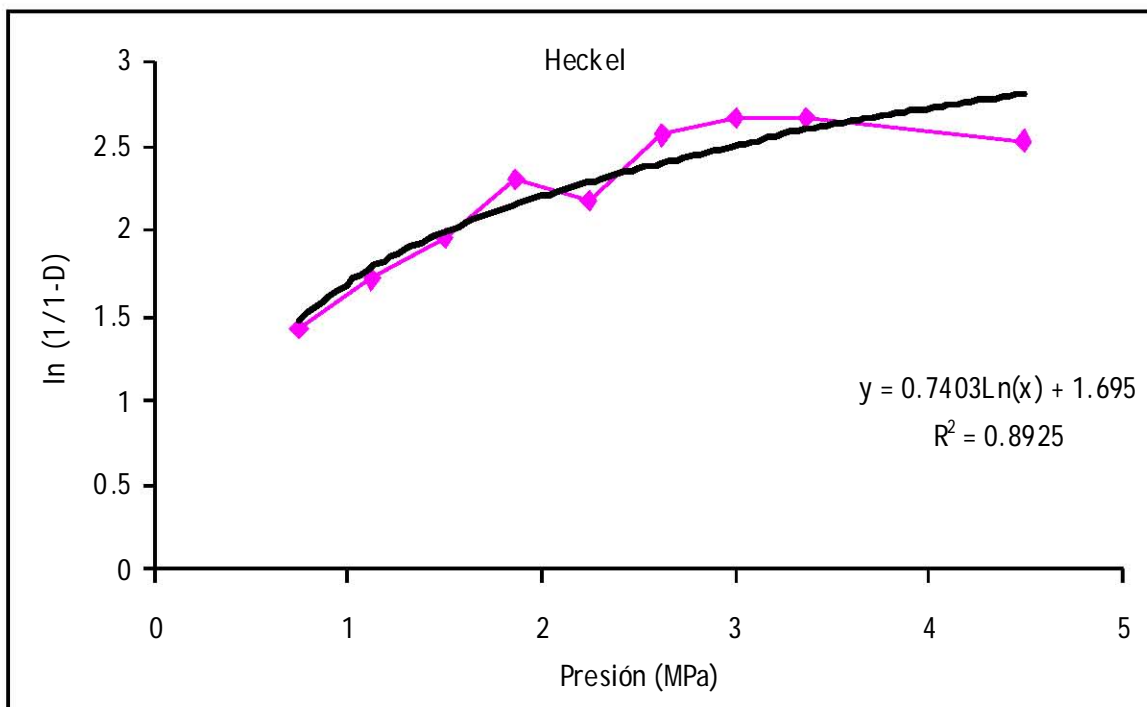
8.1.3.3 Modelo de Shapiro

presión (kg/cm ²)	Presión (MPa)	E= 1- (δ_{apa}/δ_v)	1/E	ln 1/E
7.640	0.748	0.240	4.154	1.424
11.460	1.122	0.179	5.585	1.720
15.281	1.497	0.140	7.112	1.961
19.101	1.871	0.081	12.343	2.513
22.921	2.245	0.118	8.470	2.136
26.742	2.620	0.076	13.023	2.566
30.562	2.994	0.069	14.314	2.661
34.382	3.368	0.069	14.314	2.661
45.843	4.491	0.078	12.669	2.539



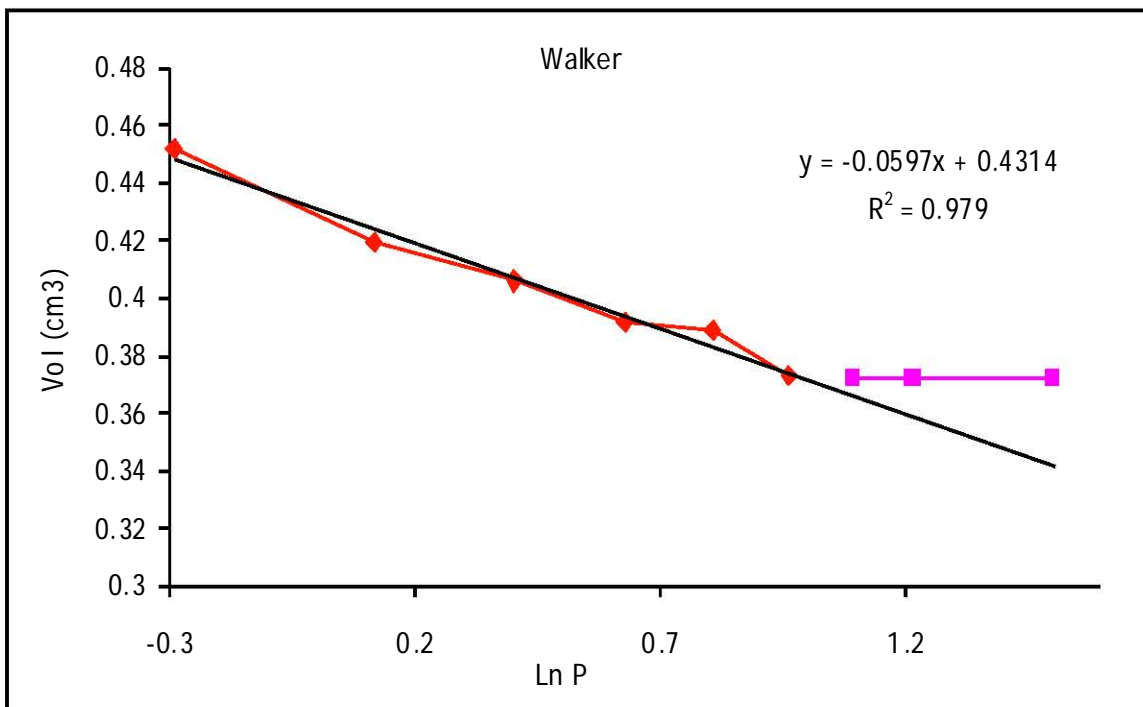
8.1.3.4 Modelo de Heckel

presión (kg/cm ²)	Presión (MPa)	1-D	1/1-D	Ln (1/1-D)
7.640	0.748	0.240	4.154	1.424
11.460	1.122	0.179	5.585	1.720
15.281	1.497	0.140	7.112	1.961
19.101	1.871	0.081	12.343	2.513
22.921	2.245	0.118	8.470	2.136
26.742	2.620	0.076	13.023	2.566
30.562	2.994	0.069	14.314	2.661
34.382	3.368	0.069	14.314	2.661
45.843	4.491	0.078	12.669	2.539



8.1.3.5 Modelo de Walter

presión (kg/cm ²)	Valor real P MPa	altura(cm)	LN P	Vol. (cm ³)
7.640	0.748	0.341	-0.289	0.452
11.460	1.122	0.316	0.115	0.419
15.281	1.497	0.306	0.403	0.406
19.101	1.871	0.295	0.626	0.391
22.921	2.245	0.293	0.809	0.388
26.742	2.620	0.281	0.963	0.372
30.562	2.994	0.28	1.096	0.371
34.382	3.368	0.28	1.214	0.371
45.843	4.491	0.28	1.502	0.371



ANEXO 8.2

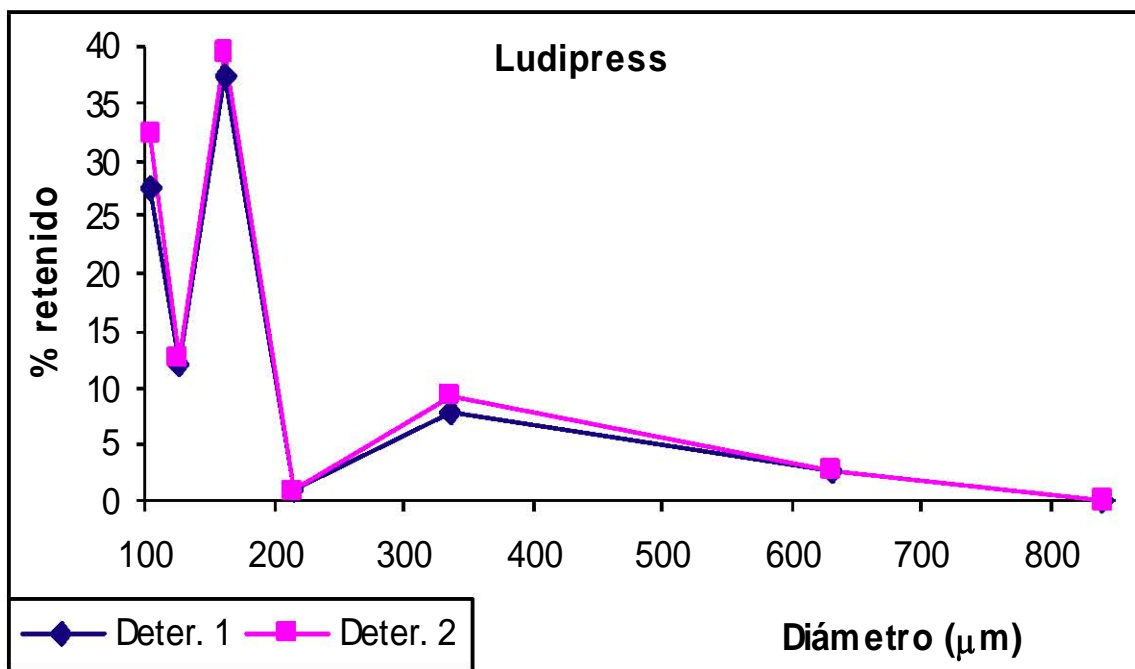
8.2.2 Pruebas reológicas del LUDIPRESS

8.2.2.1 Distribución de Tamaño de Partícula

Masa 1 = 10.118 g

Masa 2= 10.771 g

Malla	Diámetro Malla	Masa retenida 1 (g)	Masa retenida 2 (g)	% Retenido 1	% Retenido 2
base	105	2.970	3.268	27.574	32.298
150	127	1.283	1.261	11.911	12.462
100	163	4.021	3.973	37.331	39.266
80	213.5	0.098	0.078	0.909	0.77
60	335	0.835	0.942	7.752	9.31
40	630	0.298	0.263	2.766	2.599
20	840	0	0	0	0



8.2.2.2 Ángulo de reposo

Muestra (g)	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Ángulo de reposo
10.076	8.1	7.1	12.85
10.224	8.3	7.3	12.81
	Promedio		12.83 fluidez excelente

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

Muestra (g)	Volumen inicial (mL)	Volumen constante (mL)	δ_{apa} (g/cm ³)	δ_{comp} (g/cm ³)	% C
30.030	55	48	0.546	0.625	12.6
30.071	57	52	0.527	0.578	8.8
	Promedio		0.536	0.601	10.7

8.2.2.4 Densidad Verdadera (δ_v) y Porosidad

Muestra (g)	δ_v (g/cm ³)	Porosidad
3.532	1.264	0.367
3.518	1.880	0.247
Promedio	1.572	0.307

8.2.2.5 Velocidad de flujo

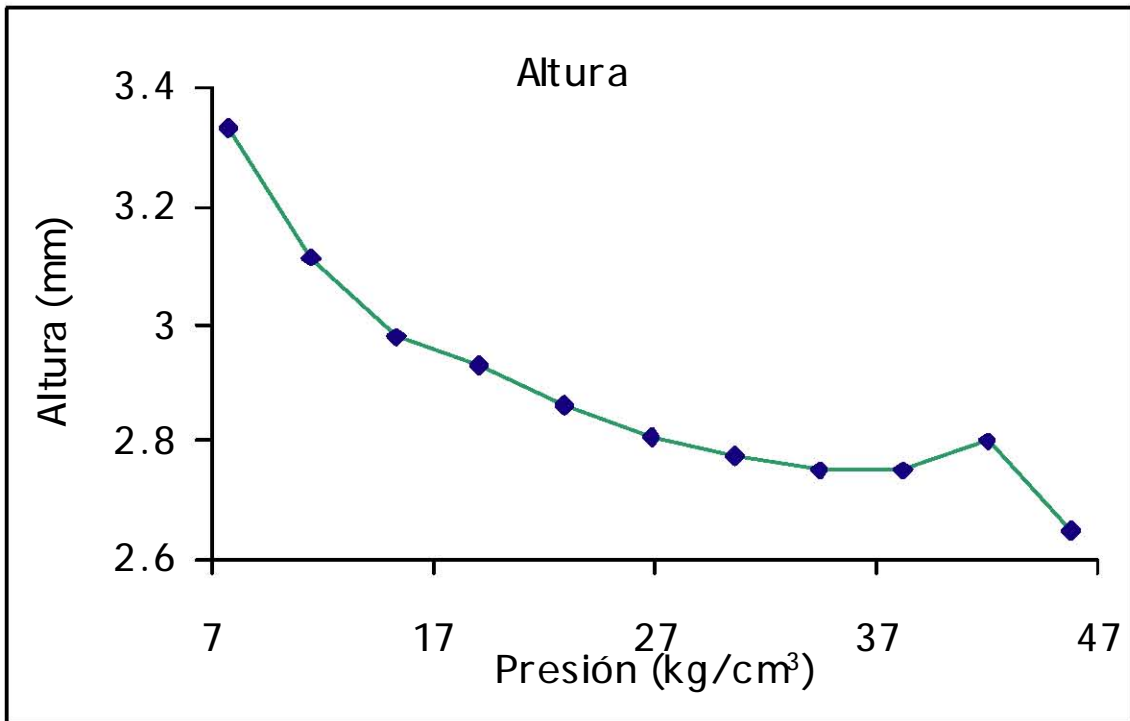
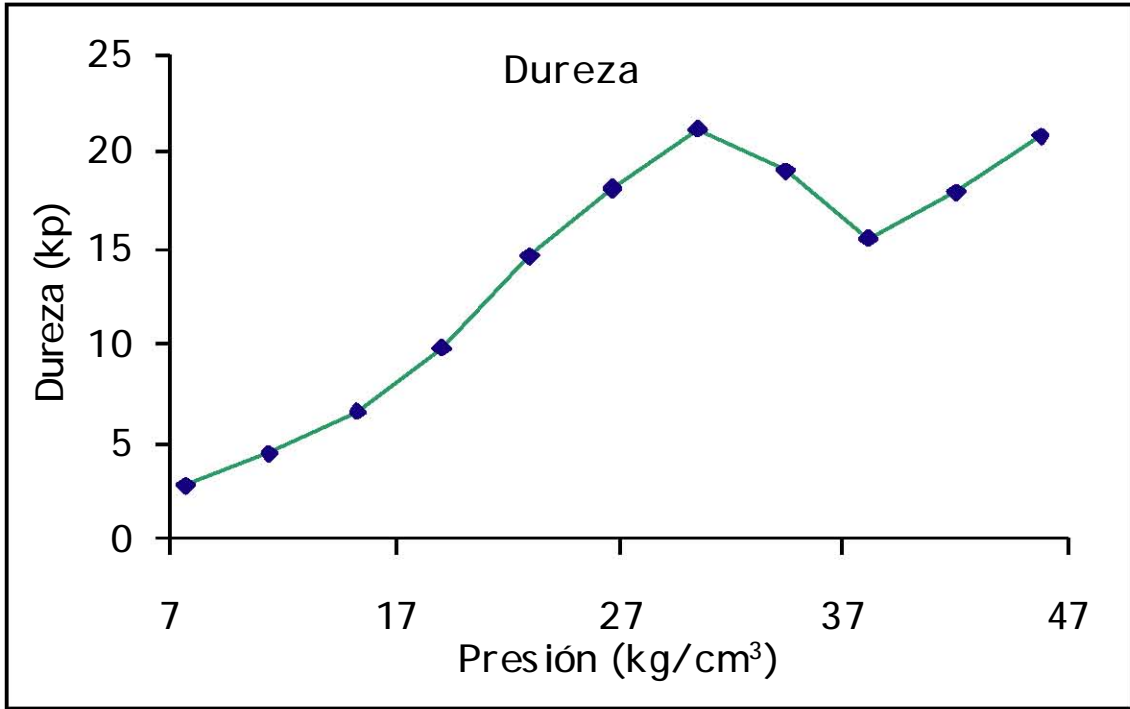
Masa (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
25.065	3.1	8.08
25.080	2.7	9.28
25.020	2.6	9.62
	Promedio	8.99

8.2.2.6 Determinación del tamaño de partícula

Diámetro de la malla	Diámetro*Det 1	Diámetro*Det 2
105	2895.27	3391.29
127	1512.697	1582.674
163	6084.953	6400.358
213.5	194.0715	164.395
335	2596.92	3118.85
630	1742.58	1637.37
840	0	0
Tamaño de partícula (μm)	170.285365	168.501494
promedio		169.39

8.2.3 RESULTADOS DE LAS TABLETAS OBTENIDAS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN

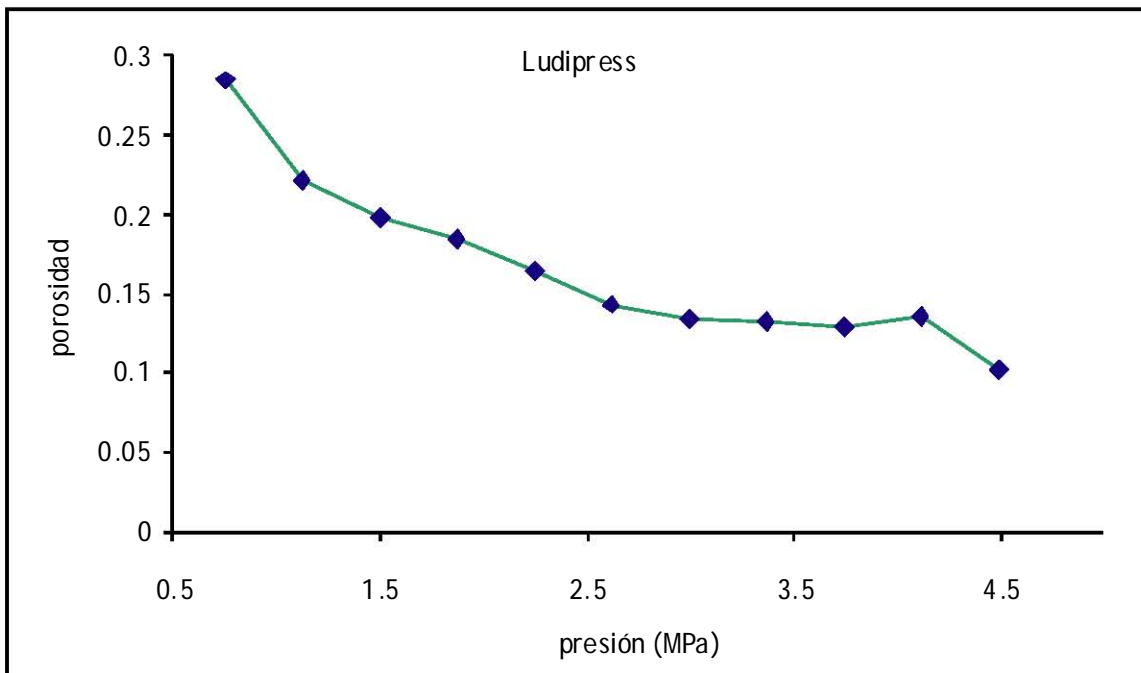
PRESIÓN (KG/CM^2)	DESCRIPCIÓN	PESO \bar{x} (G)	DUREZA (KP)	ALTURA (MM)	DIÁMETRO (MM)	T. DESINTEGRACIÓN
7.640		0.498	2.76	3.333		2 seg 3'''
11.460		0.506	4.34	3.11		2 seg 9'''
15.281		0.499	6.62	2.983		1 seg 8'''
19.101		0.499	9.86	2.933		2 seg 7'''
22.921		0.499	14.64	2.866		2 seg 9'''
26.742	Tabletas de color blanco redondas	0.503	18.08	2.816	13.0	3 seg 1'''
30.562		0.503	21.16	2.783		4 seg 3'''
34.382		0.498	19	2.75		5 seg 1'''
38.202		0.500	15.58	2.75		5 seg 6'''
42.023		0.506	17.8	2.8		5 seg 3'''
45.843		0.496	20.825	2.65		5 seg



8.2.4 RESULTADOS APLICANDO LOS MODELOS MATEMATICOS

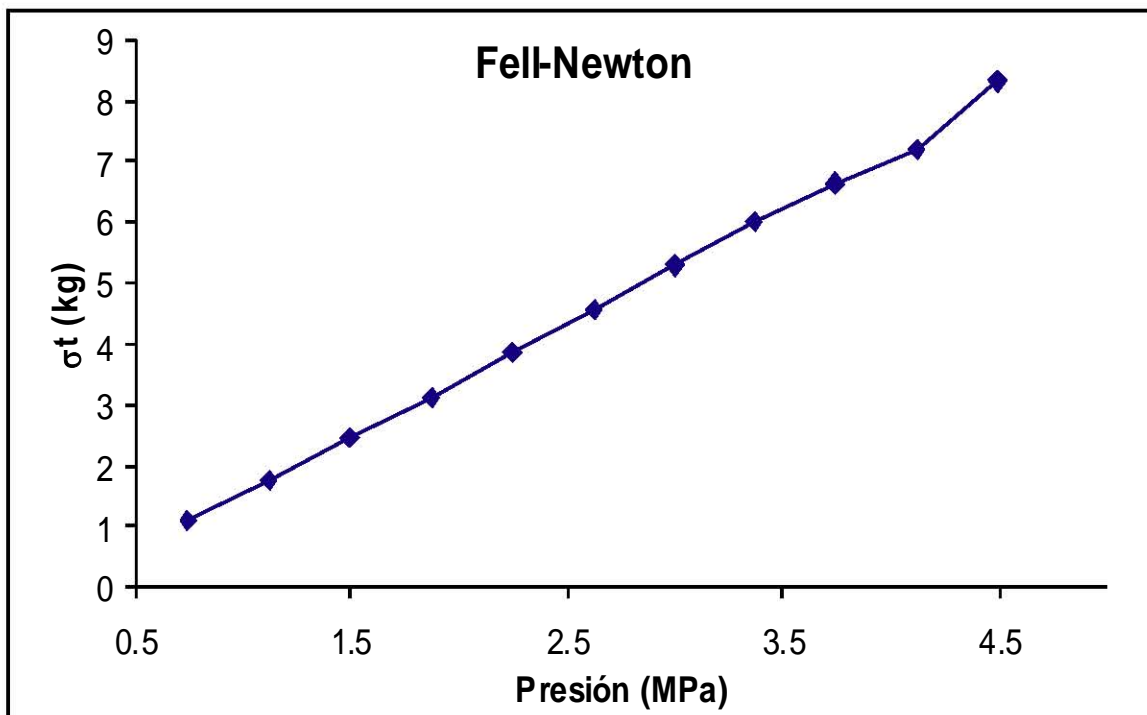
8.2.4.1 Porosidad

Presión MPa	masa tableta (g)	altura(mm)	δ_{apa} tableta	E(porosidad)
0.748	0.498	0.333	1.126	0.283
1.122	0.506	0.311	1.225	0.220
1.497	0.499	0.298	1.261	0.197
1.871	0.499	0.293	1.283	0.183
2.245	0.499	0.286	1.314	0.163
2.620	0.503	0.281	1.348	0.142
2.994	0.503	0.278	1.363	0.132
3.368	0.498	0.275	1.364	0.132
3.742	0.5	0.275	1.369	0.128
4.117	0.506	0.28	1.361	0.133
4.491	0.496	0.265	1.410	0.102



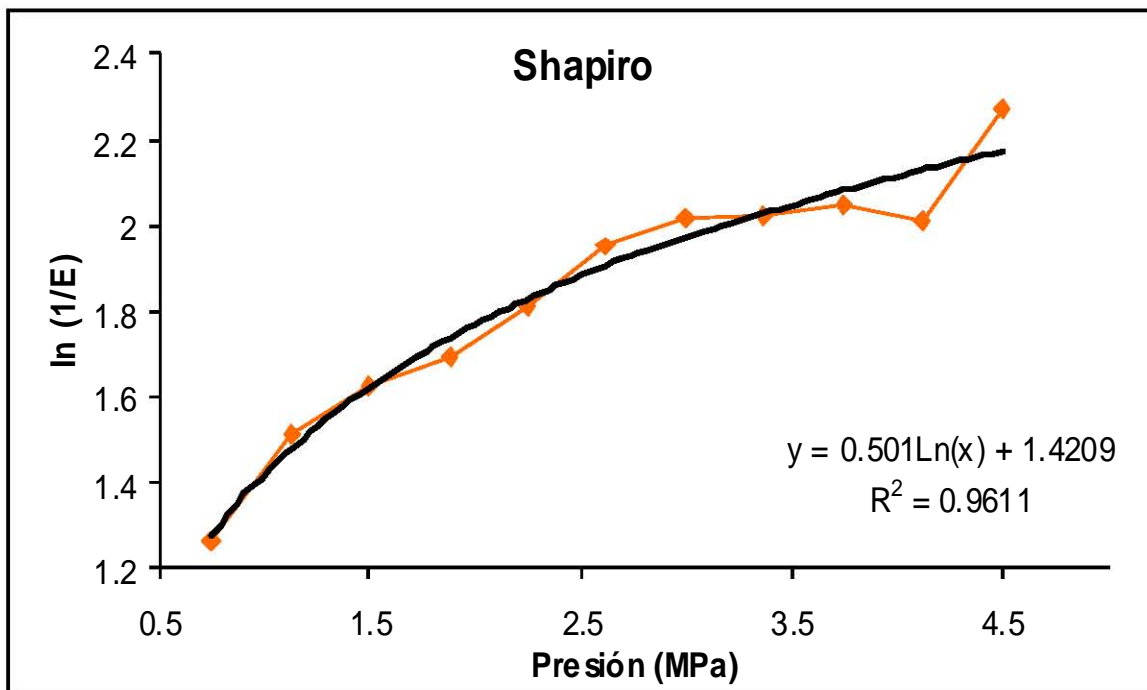
8.2.4.2 Modelo de Fell-Newton

presión (kg/cm ²)	Presión MPa	altura(cm)	t
10	0.748	0.333	1.100
15	1.122	0.311	1.768
20	1.497	0.298	2.460
25	1.871	0.293	3.127
30	2.245	0.286	3.845
35	2.620	0.281	4.566
40	2.994	0.278	5.274
45	3.368	0.275	5.998
50	3.742	0.275	6.665
55	4.117	0.28	7.200
60	4.491	0.265	8.300



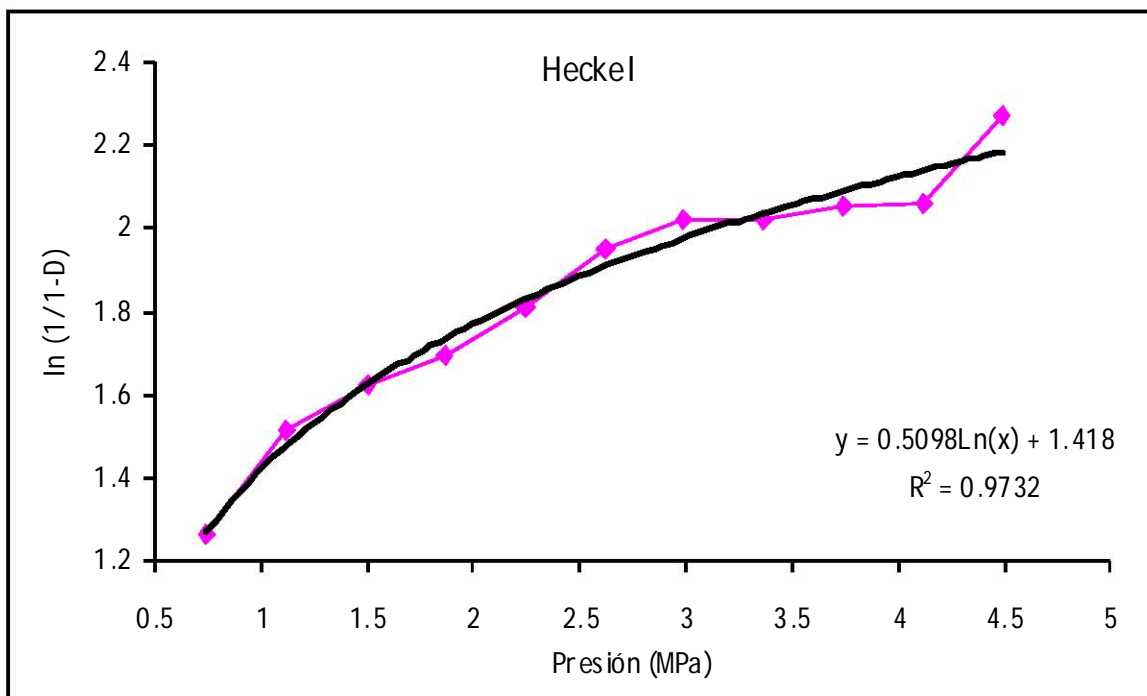
8.2.4.3 Modelo de Shapiro

presión (kg/cm ²)	Presión (MPa)	E= 1-(δ_{apa} / δ_v)	1/E	ln 1/E
10	0.748	0.283	3.530	1.261
15	1.122	0.220	4.540	1.513
20	1.497	0.197	5.063	1.622
25	1.871	0.183	5.441	1.693
30	2.245	0.163	6.104	1.809
35	2.620	0.142	7.036	1.951
40	2.994	0.132	7.527	2.01
45	3.368	0.132	7.569	2.024
50	3.742	0.128	7.774	2.050
55	4.117	0.133	7.467	2.010
60	4.491	0.102	9.711	2.273



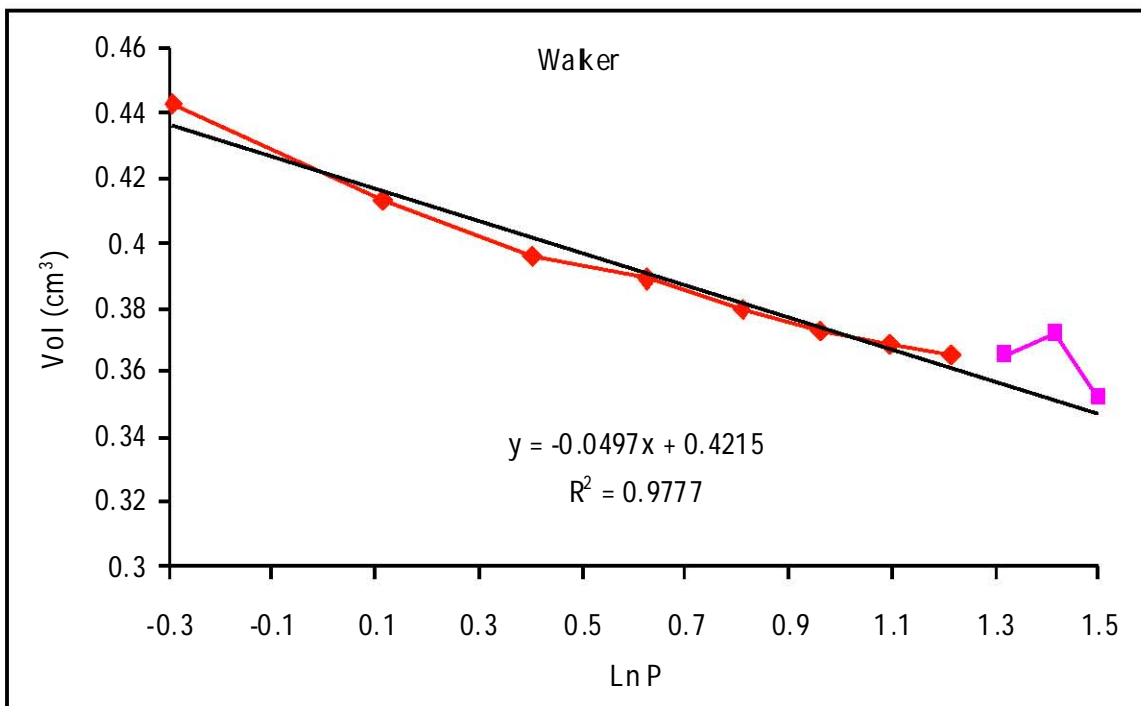
8.2.4.4 Modelo de Heckel

presión (kg/cm ²)	Presión (MPa)	1-D	1/1-D	Ln (1/1-D)
10	0.748	0.283	3.530	1.261
15	1.122	0.220	4.540	1.513
20	1.497	0.197	5.063	1.622
25	1.871	0.183	5.441	1.693
30	2.245	0.163	6.104	1.809
35	2.620	0.142	7.036	1.951
40	2.994	0.132	7.527	2.01
45	3.368	0.132	7.569	2.024
50	3.742	0.128	7.774	2.050
55	4.117	0.133	7.467	2.010
60	4.491	0.102	9.711	2.273



8.2.4.5 Modelo Walter

presión (kg/cm ²)	Presión (MPa)	altura(cm)	LN P	Vol. (cm ³)
10	0.748	0.333	-0.289	0.441
15	1.122	0.311	0.115	0.412
20	1.497	0.298	0.403	0.395
25	1.871	0.293	0.626	0.388
30	2.245	0.286	0.809	0.379
35	2.620	0.281	0.963	0.372
40	2.994	0.278	1.096	0.368
45	3.368	0.275	1.214	0.365
50	3.742	0.275	1.319	0.365
55	4.117	0.28	1.415	0.371
60	4.491	0.265	1.502	0.351



ANEXO 8.3

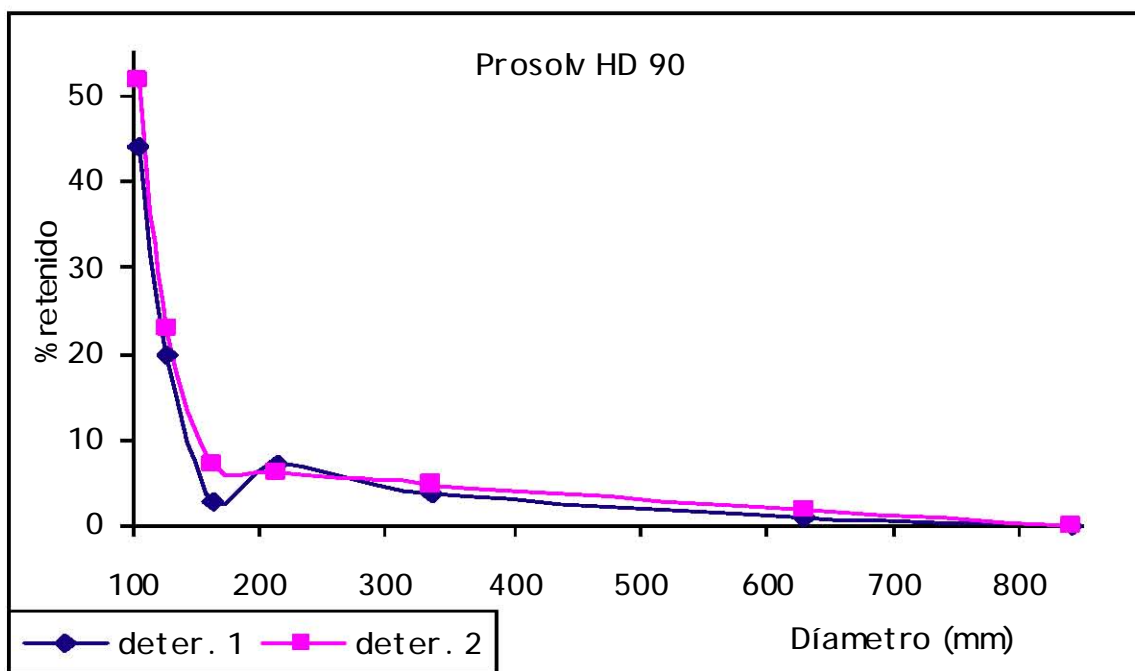
8.3.1 Pruebas reológicas del PROSOLV HD 90

8.3.1.1 Distribución de Tamaño de Partícula

Masa 1 = 10.000 g

Masa 2= 10.030 g

Malla	Masa retenida 1 (g)	Masa retenida 2 (g)	% Retenido 1	% Retenido 2
base	4.4	5.2	44.0	51.844
150	2.0	2.3	20.0	22.931
100	0.3	0.7	3.0	6.979
80	0.7	0.6	7.0	5.982
60	0.4	0.5	4.0	4.985
40	0.1	0.2	1.0	1.994
20	0	0	0	0



8.3.1.2 Ángulo de reposo

Muestra (g)	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Ángulo de reposo
10.148	1.4	7.1	11.15
10.145	1.3	6.8	10.82
	Promedio		10.73 fluidez excelente

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

Muestra (g)	Volumen inicial (mL)	Volumen constante (mL)	δ_{apa} (g/cm ³)	δ_{comp} (g/cm ³)	% C
30.698	66	58	0.46	0.52	11
30.040	65	57	0.46	0.52	11
	Promedio		0.46	0.52	11

8.3.1.4 Densidad Verdadera (δ_v) y Porosidad

Muestra (g)	δ_v (g/cm ³)	Porosidad
3.503	1.554	0.395
3.506	1.543	0.406
Promedio	1.548	0.401

8.3.1.5 Velocidad de flujo

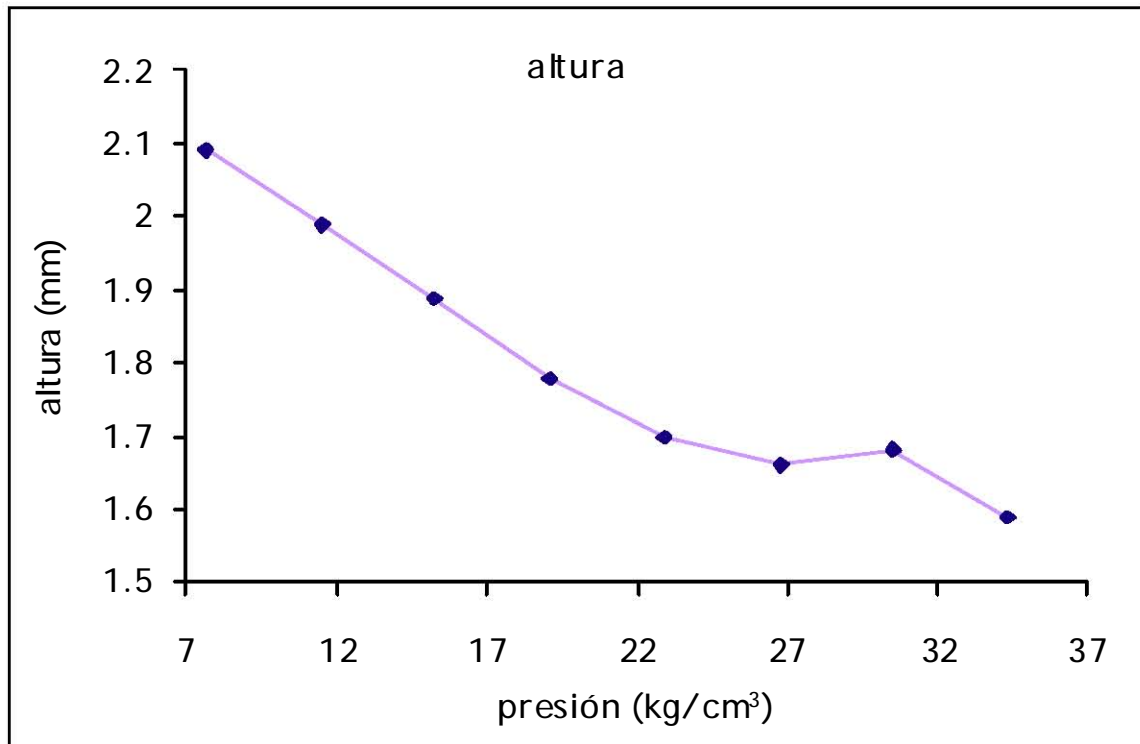
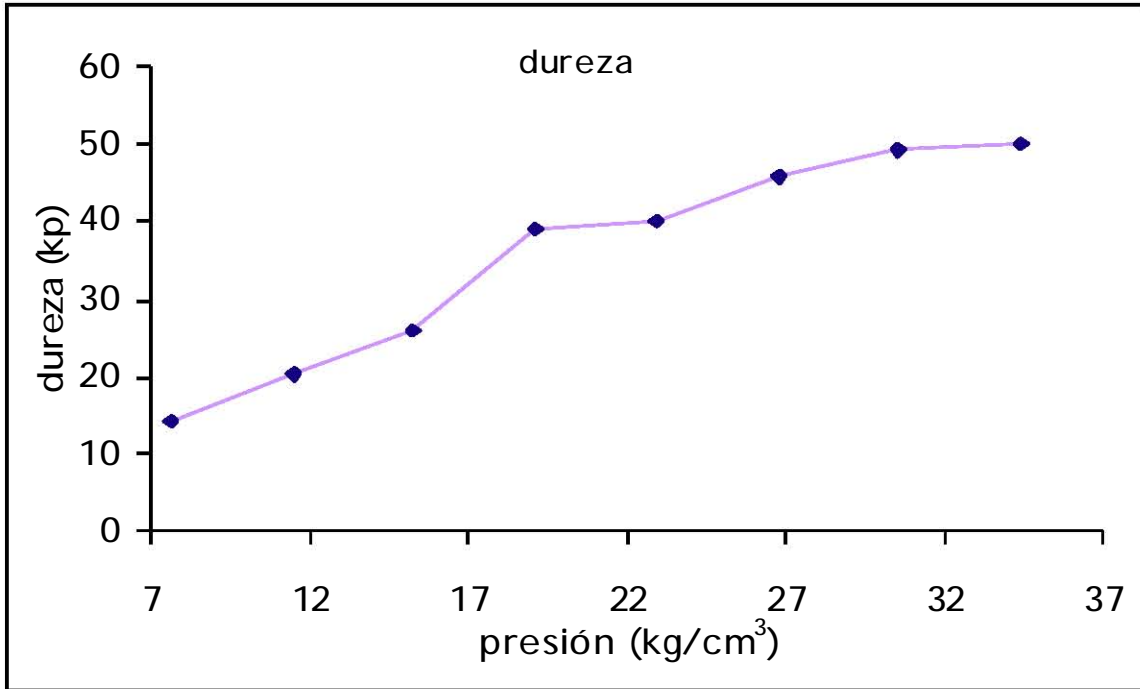
Masa (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
25.010	4.6	5.43
25.085	4.8	5.22
25.000	4.7	5.31
	Promedio	5.32

8.3.1.6 Determinación del tamaño de partícula

Diámetro de la malla	Diámetro*Det 1	Diámetro*Det 2
105	4620	5443.62
127	2540	2912.237
163	489	1137.577
213.5	1494.5	1277.157
335	1340	1669.975
630	630	1256.22
840	0	0
Tamaño de partícula (μm) promedio	140.677215	144.610526 142.64

8.3.2 RESULTADOS DE LAS TABLETAS OBTENIDAS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN

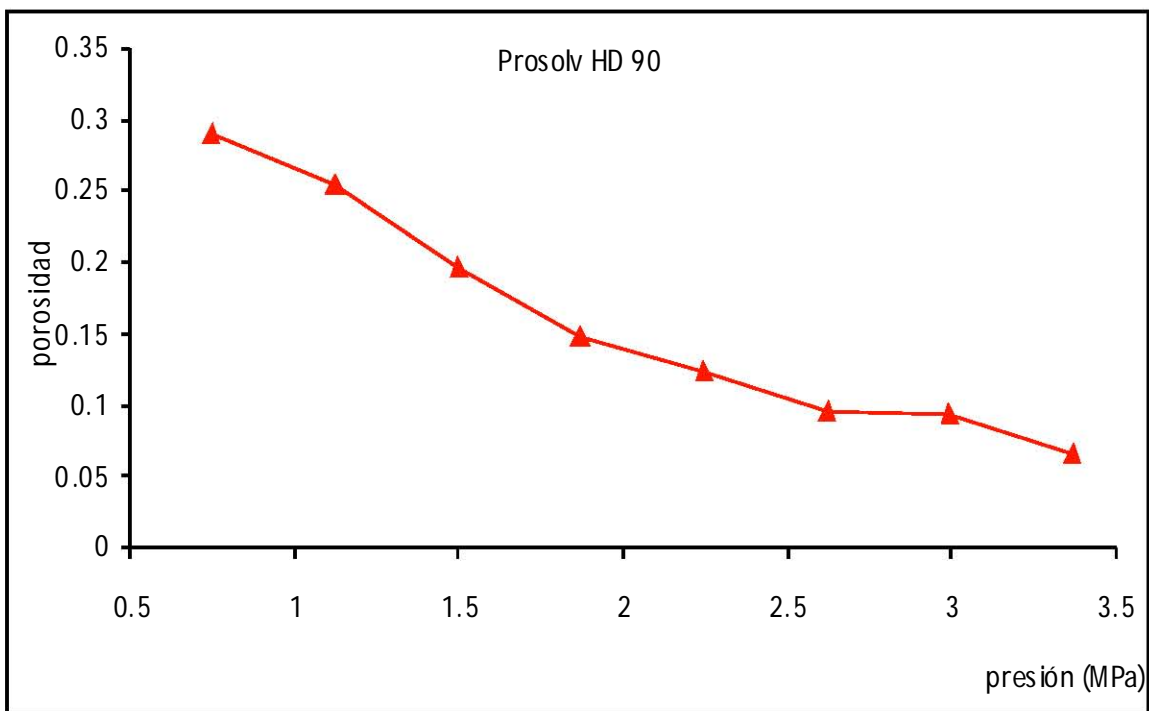
Presión (kg/cm^2)	Descripción	Peso \bar{x} (g)	Dureza (Kp)	Altura (mm)	Diámetro (mm)	T. desintegración
7.640		0.303	14.216	2.09		
11.460		0.303	20.416	1.99		
15.281		0.310	25.983	1.893		
19.101	Tabletas	0.310	38.966	1.783		
22.921	de color	0.306	40.033	1.708		Al contacto con
26.742	blanco	0.307	45.733	1.663	13.0	agua
30.562	redondas	0.311	49.233	1.686		
34.382		0.304	50.2	1.593		



8.3.3 RESULTADOS APLICANDO LOS MODELOS MATEMATICOS

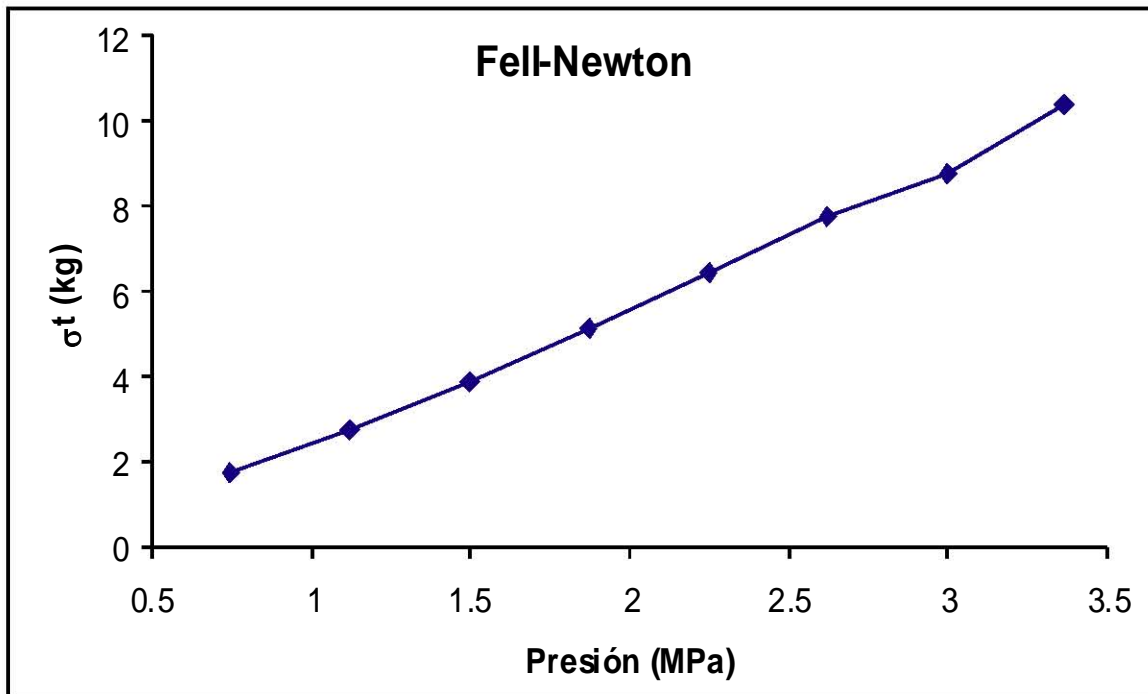
8.3.3.1 Porosidad

Presión MPa	masa tableta (g)	altura(mm)	δ_{apa} tableta	E(porosidad)
0.748	0.303	0.209	1.092	0.290
1.122	0.303	0.199	1.147	0.255
1.497	0.31	0.189	1.235	0.197
1.871	0.31	0.178	1.312	0.147
2.245	0.306	0.170	1.349	0.123
2.620	0.307	0.166	1.393	0.095
2.994	0.311	0.168	1.394	0.094
3.368	0.304	0.159	1.440	0.064



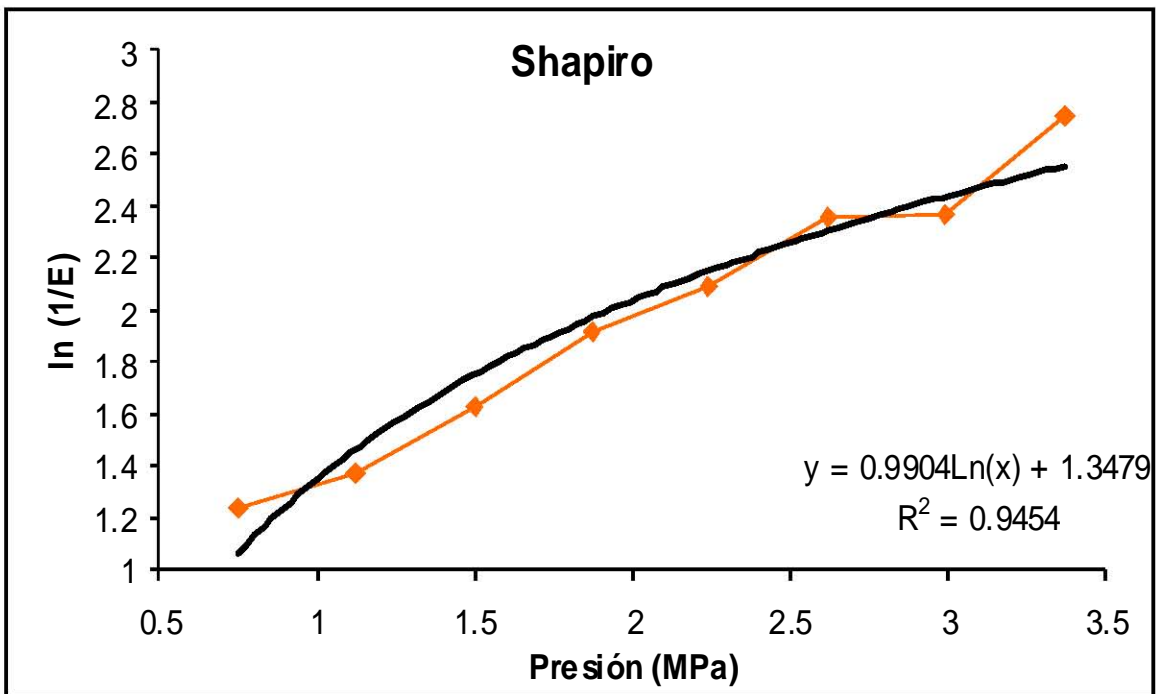
8.3.3.2 Modelo de Fell-Newton

Presión (kg/cm ²)	Presión MPa	altura(cm)	t
7.640	0.748	0.209	1.754
11.460	1.122	0.199	2.763
15.281	1.497	0.189	3.879
19.101	1.871	0.178	5.148
22.921	2.245	0.170	6.438
26.742	2.620	0.166	7.729
30.562	2.994	0.168	8.728
34.382	3.368	0.159	10.375



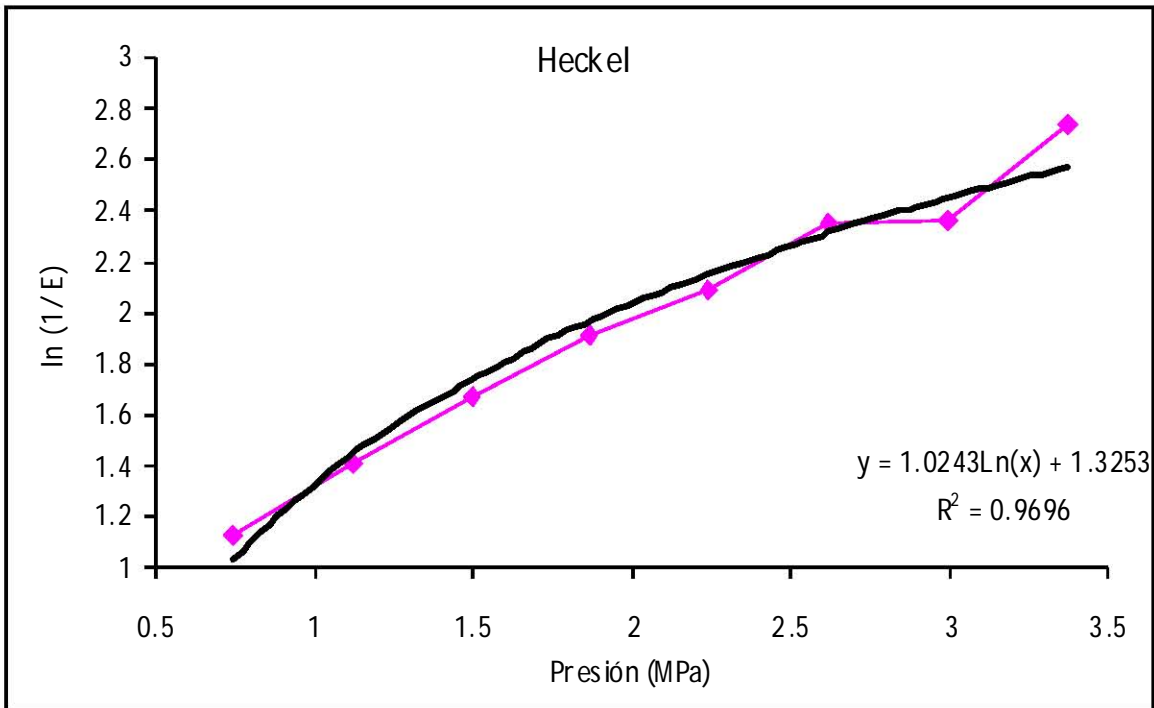
8.3.3.3 Modelo de Shapiro

Presión (kg/cm ²)	Presión (MPa)	E= 1- (δ_{apa}/δ_v)	1/E	ln 1/E
7.640	0.748	0.290	3.439	1.235
11.460	1.122	0.255	3.919	1.366
15.281	1.497	0.197	5.061	1.621
19.101	1.871	0.147	6.757	1.910
22.921	2.245	0.123	8.094	2.091
26.742	2.620	0.095	10.499	2.351
30.562	2.994	0.094	10.597	2.360
34.382	3.368	0.064	15.469	2.738



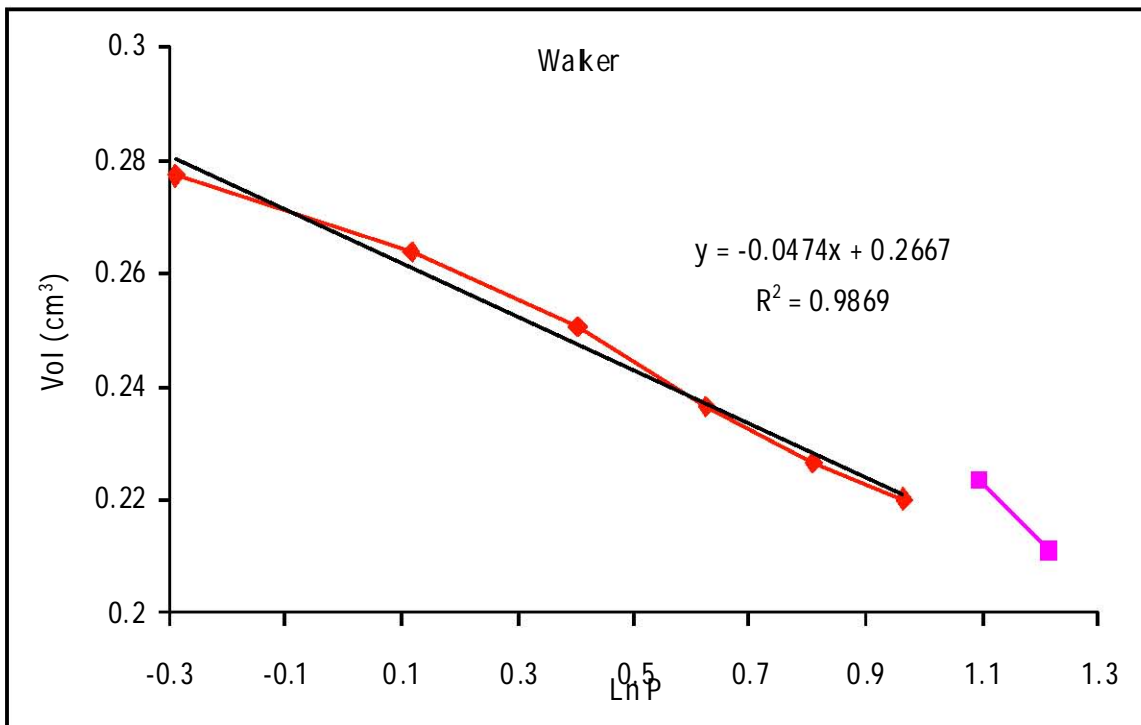
8.3.3.4 Modelo de Heckel

Presión (kg/cm ²)	Presión (MPa)	1-D	1/1-D	Ln (1/1-D)
7.640	0.748	0.290	3.439	1.235
11.460	1.122	0.255	3.919	1.366
15.281	1.497	0.197	5.061	1.621
19.101	1.871	0.147	6.757	1.910
22.921	2.245	0.123	8.094	2.091
26.742	2.620	0.095	10.499	2.351
30.562	2.994	0.094	10.597	2.360
34.382	3.368	0.064	15.469	2.738



8.3.3.5 Modelo de Walter

Presión (kg/cm ²)	Presión (MPa)	altura(cm)	LN P	Vol. (cm ³)
7.640	0.748	0.209	-0.289	0.277
11.460	1.122	0.199	0.115	0.264
15.281	1.497	0.189	0.403	0.250
19.101	1.871	0.178	0.626	0.236
22.921	2.245	0.170	0.809	0.226
26.742	2.620	0.166	0.963	0.220
30.562	2.994	0.168	1.096	0.222
34.382	3.368	0.159	1.214	0.211





Anexo 8.4
Tecnología Farmacéutica

Mecanismo de Compresión de Excipientes Celulósicos y de Lactosa para Compresión Directa			Procedimiento de Fabricación		
			PNO: TFDF-001	En vigor: Marzo, 2006	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Ninguno		
N. Torres Xolalpa	M. en C. Alpizar R	Dr. E. Hernández	Próxima revisión: Enero, 2007		

Página 1 de 5

Equipo: _____

Lote No. _____

Integrantes: _____

Fecha de inicio: _____

Fecha de término: _____

1.-Tamaño estándar del lote: _____ Tabletas

2.-Descripción: Tabletas de color blanco, redondas planas.

3.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura de cápsulas de tabletas de Excipientes Celulósicos y de Lactosa para Compresión Directa, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada. cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería.

Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor.

4.-Formulación

Componente	Clave	Lote no.	Análisis no.	P/a una tab.	P/ tabs.	Realizó	Fecha	Verificó	Fecha
Excipiente problema				280.00 mg					
Principio activo				20.00 mg					



5.-Equipo y material:

- Cronómetro
- Espátula de cromo – níquel acanalada.
- Balanza analítica.
- Prensa Hidráulica Perkin Elmer
- Desintegrador ELECSA
- Tamiz No. 20
- Durómetro Schleuniger
- Calibrador
- Vernier
- Parrilla de calentamiento
- Vaso de vidrio de precipitados de 1.0 L
- Vaso de vidrio de precipitados de 100 mL
- Termómetro -10° a 110°C

6.-Procedimiento

6.1.-Surtido y pesado de materias primas

Realizó

Verificó

a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas

b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas

c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas

d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas

e) Pesar e identificar las materias primas

f) Verificar el pesado de las materias primas

g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado

h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida

i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas



6.2.-Fabricación del granel

Realizó

Verificó

- a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado _____
- b) Identificar el cubículo asignado _____
- c) Tamizar el excipiente problema y el principio activo por tamiz # 20 _____
- d) Colocar en una bolsa de plástico grande el 60% del excipiente, adicionar el principio activo. Mezclar con movimientos circulares durante 5 minutos _____
- e) Adicionar a la mezcla obtenida en el paso “d”, el resto del excipiente y mezclar nuevamente durante 5 minutos, en la mezcladora de doble listón, a velocidad media. _____
- f) Vaciar la mezcla en una bolsa de polietileno tarada, e identificar. _____
- f) Vaciar la mezcla en una bolsa de polietileno tarada, e identificar. _____
- g) Pesar el granel obtenido _____

Conciliación parcial:

Peso teórico: _____ gramos (1)

Peso obtenido: _____ gramos (2)

% Rendimiento = $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\text{_____}}{\text{_____}} \times 100 = \text{_____}$

Observaciones:

6.3.-Compresión de tabletas

Realizó

Verificó

- a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de compresión de tabletas _____
- b) Verificar la limpieza y correcto funcionamiento de la Prensa Hidráulica Perkin Elmer (ver esquema) _____



Tornillo para sujetar el sistema de punzones

Palanca para elevar presión

Elevador de la prensa

Tornillo para cerrar la válvula de presión

Realizó

Verificó

c) Identificar el cubículo de compresión

d) Dosificar de manera individual la masa para cada tableta, en el contenedor de la prensa y colocar el punzón superior. (ver esquema)



Punzón superior
Matriz

Base

Tubo de acrílico

e) Eliminar el polvo de la superficie externa del contenedor, Colocándolo en el elevador de la prensa. Sujetar este bajando el tornillo superior.

f) Cerrar la válvula de aire. Y empezar a subir la presión, y verificar en el manómetro. Esperar 5 segundos, y liberar la presión con la válvula (abrir).



Manómetro

Válvula de presión



g) Sacar la tableta, de manera contraria a la colocación del punto e con ayuda del sujetador. _____

h) Pesar la tableta obtenida. _____

i) Evaluar la calidad del lote fabricado. Dimensiones, descripción, peso promedio (310 mg +/- 10%); Uniformidad de peso (300 mg +/- 10%); tiempo de desintegración (máximo 2 minutos) _____

j) Dictamen de control de calidad: _____

Conciliación parcial (dosificado) :

Peso teórico: _____ gramos = _____ tabletas (1)

Peso real: _____ gramos = _____ tabletas (2)

% Rendimiento = $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Observaciones:

Comentarios finales:
