



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

CARACTERIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE
COMPACTABILIDAD EN UNA MÁQUINA TABLETEADORA
INSTRUMENTADA PARA MEZCLAS DE COMPRESIÓN DIRECTA
DE LACTOSA Y CELULOSA MICROCRISTALINA EMPLEANDO
LAS ECUACIONES DE *HECKEL* Y *KAWAKITA*

TESIS:

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

ABDIEL GARCÍA CAMPOS

ASESOR: DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Caracterización de las propiedades de compactabilidad en una Máquina Tableteadora Instrumentada
para mezclas de compresión directa de Lactosa y Celulosa Microcristalina empleando las
ecuaciones de Heckel y Kawakita.

que presenta el pasante: Aldiel García Campos
con número de cuenta: 3002260-4 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 29 de Enero de 2008

PRESIDENTE	<u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
VOCAL	<u>L.O. Ma. Eugenia Velazquez Esnosa</u>	
SECRETARIO	<u>Dr. Rafael Villalobos García</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>M. en C. Elizabeth Piferrer Segundo</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Dr. Roberto Díaz Torres</u>	

Esta tesis fue realizada en la FES-Cuautitlán, en el edificio del LEM-Farmacia, dentro del Laboratorio de Ensayos de Desarrollo Farmacéutico (LEDEFAR), bajo la dirección del DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez.

Parte de esta Tesis fue presentada en la modalidad de trabajo libre el martes 6 de noviembre del 2007 como parte de la sesión de carteles, en el ***XL CONGRESO NACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS***, esto fue posible gracias al generoso apoyo de FMC BioPolymer Latinoamérica, al proyecto PAPIME EN215404 y al LEDEFAR.

Agradecimientos

Un muy profundo y sincero agradecimiento por las oportunidades, espacios y facilidades concedidas durante tanto tiempo a:

Mi alma mater la **Universidad Nacional Autónoma de México**.

La Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, al LEM-Farmacia y en especial al Laboratorio de Ensayos de Desarrollo Farmacéutico (LEDEFAR).

Al DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez por la oportunidad de trabajar con él y confiarme este proyecto, por compartir sus conocimientos y vasta experiencia; también por las facilidades e intervenciones para la realización de esta tesis en ideas, consejos, apoyos, comentarios y sugerencias pero en especial por su amistad y confianza que siempre apreciaré.

La Dra. Raquel López Arellano y al DAR. Juan José Díaz Esquivel por sus muy valiosas observaciones, supervisión, oportunidades y por su ayuda con comentarios y sugerencias que resultaron invaluable en la realización de esta tesis.

Gracias a todos los compañeros, colegas y amigos de la Isla y el LEM-F, en especial a: Guadalupe Alvarez “Lupita”, Adriana Morales “Adrianita”, Claudia Mariano, Néstor Villatoro “Familia”, Pablo Arturo Martínez, Gabriela Rodríguez “Colega”, Teresa Guzmán “Tere” y Hugo Cuatecontzin “Cuate” por el interés que manifestaron y por formar una atmósfera de trabajo tan agradable.

A FMC BioPolymer Latinoamérica por los apoyos otorgados a esta tesis en especial a su representante en México Nadia Martínez González.

Y finalmente mi agradecimiento más profundo es a mis padres: **Ma. Guadalupe Campos Torres** y **Abdiel García González** por el afectuoso apoyo que me ofrecieron por tanto tiempo y de tantas maneras; les estoy agradecido inmensamente también por la paciencia que me han tenido y por creer en mí.

MUCHAS GRACIAS



Dedicatorias

Dedico esta tesis a:

Toda mi familia, en especial a mí a abuela Cirenía Torres González (Q.E.P.D.), a mis padres Ma. Guadalupe Campos Torres y Abdiel García González así como a mis hermanos Daniel y Samuel.

Los amigos y compañeros que me acompañaron en la Facultad y fuera de ella: Lizeth Espinoza, Edgar Bautista, Pablo Rivera, Paloma García, Ismael Soto, Esahú Samayoa, Mariana Martínez, Jonathan Rosas, Nancy García, Claudia Balderas, Tamara García, Samanta Leal.

Nancy Ivonne López Jiménez “Nancy Bond” y a Niltze Belén, con mucho cariño por compartirme tantos momentos inolvidables: ♪ *I wish you were here* ♪. ROJO Y NEGRO, S, L1.

También dedico esta tesis a todas aquellas personas que puedan encontrar información de utilidad.

Contenido

RESUMEN	i
OBJETIVO GENERAL	ii
OBJETIVOS PARTICULARES	ii
HIPÓTESIS	iii
LISTA DE ABREVIATURAS	iv
1 INTRODUCCIÓN	1
2 VÍAS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS	3
2.1 Granulación húmeda	3
2.2 Granulación seca	4
2.3 Compresión directa	4
2.4 Ventajas y desventajas de las vías de compresión	4
3 DILUENTES-AGLUTINANTES EN COMPRESIÓN DIRECTA	8
3.1 Derivados celulósicos	9
3.2 Azúcares	11
3.3 Almidón	12
3.4 Materiales inorgánicos	13
4 TEORÍA DE LA COMPRESIÓN	14
4.1 Llenado de la cámara de compresión	14
4.2 Reordenamiento particular	14
4.3 Deformación elástica	15
4.4 Formación del compacto	16
4.5 Eyeción del compacto	18
5 ECUACIONES DE PRESIÓN-POROSIDAD	19
5.1 La ecuación de Heckel	20
5.2 La ecuación de Kawakita	23
6 MÁQUINAS TABLETEADORAS Y TABLETEADO	26
6.1 Instrumentación	27
6.2 Perfiles de compresión	28
6.3 Perspectivas	31
7 MATERIALES Y MÉTODOS	33
7.1 Materiales	33

7.2	Equipos e instrumentos	33
7.3	Métodos	34
7.3.1	Elaboración de mezclas a comprimir	34
7.3.2	Evaluaciones de las mezclas	35
7.3.3	Compresión de las mezclas	36
7.3.4	Evaluación de comprimidos	36
7.3.5	Cálculo de las densidades reales de polvos y tabletas	37
7.3.6	Colección de datos de presión	38
8	RESULTADOS	40
8.1	Reología y humedad de los polvos	40
8.2	Evaluación a los comprimidos	41
8.2.1	Resistencia a la ruptura	41
8.2.2	Desintegración	44
8.3	Aplicación de las ecuaciones de presión-porosidad	48
8.3.1	Ecuación de Walker	48
8.3.2	Ecuación de Heckel	50
8.3.3	Ecuación de Kawakita	52
8.4	Perfiles de compresión	53
9	DISCUSIÓN	55
10	CONCLUSIONES	67
11	REFERENCIAS	68
12	APÉNDICES	71
12.1	Apéndice A	71
12.2	Apéndice B	73
12.3	Apéndice C	74

RESUMEN

El presente trabajo de investigación está dirigido a todos aquellos alumnos, formuladores e investigadores del área farmacéutica interesados en profundizar en el conocimiento de los fenómenos que tienen lugar durante la compresión directa de polvos, teniendo especial énfasis para aquellos fenómenos relacionados con las propiedades de compactabilidad de los diluentes-aglutinantes de compresión directa.

El desarrollo de este trabajo de tesis surgió de la necesidad de caracterizar las propiedades de compactabilidad de mezclas para compresión directa formuladas a partir de dos excipientes de uso común. Es muy sabido que el uso de *Celulosa Microcristalina* junto con la *Lactosa Spray-Dried* está ampliamente diseminado en las formulaciones de compresión directa y su combinación es muy frecuente. Esta combinación es usada principalmente con el fin de abatir costos en materiales y/o mejorar alguna propiedad; así que se recurre a la combinación de Celulosa Microcristalina/Lactosa Spray-Dried con mucha regularidad, pero es de relevante importancia señalar que estos diluentes-aglutinantes poseen características muy diferentes entre ellos, algunas de las diferencias más marcadas son sus propiedades de compactabilidad y su mecanismo de deformación, así que combinar dos materiales con características tan diferentes tiene repercusiones que influyen en el desempeño de la formulación; los efectos de combinar a diferentes proporciones de estos materiales se evaluaron mediante una máquina tableteadora instrumentada, que permite maximizar la confiabilidad de los resultados.

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar las propiedades de compactabilidad de mezclas binarias para compresión directa a base de excipientes con diferente mecanismo de formación de comprimidos a través de las ecuaciones de *Heckel* y *Kawakita* utilizando una máquina tableteadora monopunzónica instrumentada.

OBJETIVOS PARTICULARES

- ⊕ Caracterizar las propiedades reológicas de las mezclas preparadas, por: ángulo de reposo, densidades (aparente y consolidada), velocidad de flujo.
- ⊕ Evaluar el efecto de la fuerza de compresión en las diferentes mezclas utilizadas, midiendo su resistencia a la ruptura y dimensiones de los comprimidos obtenidos.
- ⊕ Determinar el tiempo de desintegración pasivo, para evaluar el efecto de las proporciones de los diluentes-aglutinantes en la desintegración.
- ⊕ Analizar los ciclos de compresión de las diferentes mezclas, a través de los datos obtenidos de la tableteadora instrumentada, para comparar los ciclos de compresión propios de cada mezcla.
- ⊕ Analizar los resultados experimentales obtenidos con las ecuaciones de *Heckel* y *Kawakita* para determinar las constantes propias de cada ecuación, y correlacionarlos con las propiedades de compactabilidad así como del mecanismo de formación del compacto.

HIPÓTESIS

Al disminuir la proporción de Celulosa Microcristalina en las mezclas, se espera que la compactabilidad disminuya al igual que la propiedad de plasticidad de la mezcla, favoreciendo el mecanismo de fragmentación propio de *Lactosa*, que podrá ser comprobado con las ecuaciones de **Heckel** y **Kawakita**.

Si se aumenta la proporción de Lactosa; el valor de las constante K de Heckel (K_H) y la constante a de Kawakita disminuirán, mientras que el valor de b aumentará, así se comprobará que la *Lactosa* modifica el mecanismo de deformación del compacto al mecanismo de fractura, disminuyendo las propiedades de compactabilidad, que se manifestará en la necesidad de aplicar mayores fuerzas de compresión. Junto con el cambio del valor de las constantes señaladas se espera que disminuya la capacidad de desintegración y de resistencia a la ruptura, por efecto de la adición de *Lactosa*.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC	Área bajo la curva
MCC	Celulosa Microcristalina
d	Diámetro del comprimido
EDA	Extended Data Analysis (Software)
h_c	Altura de la cara del comprimido
h_e	Altura de la sección esférica del comprimido
h_t	Altura del comprimido
I. C.	Índice de Carr
I. H.	Índice de Hausner
IPEC	International Pharmaceutical Excipients Council
K_H	Constante K de la ecuación de Heckel
a	Constante a de la ecuación de Kawakita
b	Constante b de la ecuación de Kawakita
MTI	Máquina tableteadora instrumentada
PA	Principio activo
PMA 3	Pharmaceutical Messwert Analyse Ver. 3 (Software)
P_y	Tensión del rendimiento o presión de rendimiento
V_{tableta}	Volumen de la tableta
ε	Porosidad
ρ_a	Densidad aparente
ρ_c	Densidad consolidada
ρ_T	Densidad verdadera de la tabletas
ρ_v	Densidad verdadera de los polvos
W	Constante de Walker
C	Ordenada al origen en la ecuación de Walker
K_c	Constante de compactabilidad

1 INTRODUCCIÓN

Las formas farmacéuticas sólidas siguen siendo a nivel mundial las más empleadas, siendo las tabletas las más consumidas de todas ellas. Se calcula que el 80% de los medicamentos comercializados para el humano constan de formas farmacéuticas sólidas ^[1].

Existen varios motivos por los que la popularidad de las tabletas es tan grande, entre los más relevantes está su manufactura, que sigue siendo comparativamente más sencilla y barata que la de cualquier otra forma farmacéutica, debido a su bajo contenido en humedad la estabilidad tanto física, como química y microbiológica es muy superior a las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas; es posible enmascarar olores, colores y sabores desagradables (mediante el uso de las tecnologías de recubrimiento), su dosificación es exacta, y finalmente su transporte, almacenaje, así como su administración e identificación resulta mucho más sencilla que la de cualquier otra forma farmacéutica.

Como toda forma farmacéutica tienen limitaciones inherentes que minimizan su uso en algunos casos; ya que no es viable su administración en pacientes inconscientes o cuando se requiere un efecto terapéutico inmediato, no se administran si el paciente presenta vómito o si el paciente tiene alguna renuencia. Pese a los inconvenientes señalados, las formas farmacéuticas sólidas tienen una posición privilegiada y no han podido ser desplazadas como la presentación favorita de muchos consumidores.

El tableteado históricamente tiene una gran cantidad de publicaciones, en la actualidad continua la investigación ya que no se ha logrado elucidar por completo los fenómenos implicados. El interés por las formas farmacéuticas sólidas, en especial las tabletas ha empleado una parte importante de sus esfuerzos en comprender mejor las propiedades de los excipientes utilizados para su manufactura y las características manifestadas antes, durante y después de las operaciones unitarias a las que son sometidos (v. gr. flujo de material, polimorfismo, solubilidad, etc).

El no estudiar en forma adecuada las propiedades de las tabletas y sus materiales ha llevado a trivializar su diseño, desarrollo y manufactura, ese descuido acarrea problemas en las etapas de formulación y manufactura que terminan afectando la vida del producto ^[2] y en un caso extremo la integridad del paciente. Por este motivo es fundamental estudiar las propiedades de los materiales utilizados. Es el caso particular de la investigación en las propiedades de compactabilidad en excipientes, donde es de resaltar que existe una gran cantidad de estudios sobre los diluentes-aglutinantes de compresión directa de manera individual; sin embargo son limitados los que hacen referencia a las mezclas de diluentes-aglutinantes que se utilizan de manera cotidiana en el tableteado^[3], estos estudios son importantes porque en la práctica difícilmente es utilizado un solo diluyente-aglutinante en las formulaciones de compresión directa.

Para el caso de los diluentes-aglutinantes de compresión directa las ecuaciones de *Kawakita* pero principalmente la de *Heckel* han demostrado gran utilidad en la caracterización de las propiedades de compactabilidad de estos polvos farmacéuticos ^[4-6], estas ecuaciones son de mayor alcance si se cuenta con máquinas tableteadoras instrumentadas que permiten el análisis cuantitativo y reproducible del proceso de compresión.

2 VÍAS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS

En la industria farmacéutica se ha utilizado para la fabricación de tabletas tres procesos, que son conocidos como:

- ❖ *Granulación húmeda*
- ❖ *Granulación seca*
- ❖ *Compresión directa*

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

2.1 Granulación húmeda

La granulación húmeda es el método tradicional en la producción de tabletas para la industria farmacéutica y actualmente sigue siendo muy utilizado.

Una de las desventajas claras de la granulación húmeda es que requiere de muchos controles durante el proceso, en la granulación húmeda se deben controlar varios puntos críticos como lo son: la velocidad de adición del líquido aglutinante, tiempo de granulación, velocidad del equipo (granulador), uniformidad de adición de la dispersión al granulado (puntos muertos), temperatura y tiempo de secado y distribución de la talla del granulo; solo por mencionar los más destacados. En general se considera a la granulación como un proceso complejo, por la gran cantidad de variables que pueden llegar a presentarse durante el proceso ^[1].

2.2 Granulación seca

Como su nombre lo indica, esta vía no involucra la humectación del material, y por tanto no hay etapa de secado; esto es una gran ventaja cuando el principio activo (PA) es hidrolábil y/o termolábil. Existen dos métodos para realizar la granulación seca; uno de ellos la precompresión o “slugging” y el otro conocido como compactación por rodillos o “chilsonado”. Algunos de los inconvenientes principales de esta vía son que se requiere de equipos especializados y que somete al material a un gran estrés mecánico ^[1].

2.3 Compresión directa

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

2.4 Ventajas y desventajas de las vías de compresión

Nos enfocaremos al cómo es que se realizan de manera general los procesos antes mencionados, así que observando la tabla 1 encontraremos las etapas principales de las tres vías de fabricación de comprimidos.

Tabla 1. Comparación de las principales etapas involucradas en la fabricación de tabletas. ^[8]

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

Pero ya que las vías más empleadas de tableteado son la granulación húmeda y la compresión directa, profundizaremos sólo en las ventajas y desventajas de éstas pudiendo ser observadas en las tablas presentadas a continuación.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de la granulación húmeda

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

Tabla 3. Ventajas y desventajas de la compresión directa

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Proceso sencillo y económico	Depende de la fluidez y compactabilidad del diluyente
Menor número de operaciones unitarias, por tanto de menor equipo y espacio	No es conveniente para PA's con pobres propiedades de flujo
Mayor control durante el proceso (facilidad de validación)	El contenido del principio activo debe ser menor al 20-30% ó mayor al 1% en la formulación
Tiempos cortos de proceso	Puede presentar problemas de segregación
Menor costo (horas hombre y menor consumo de energía)	Materiales con baja densidad de "bulto", producen tabletas muy delgadas
Se requiere menor número de excipientes	
El principio activo puede ser liberado más rápidamente (biofarmacéutica)	

Es muy evidente que la compresión directa tiene menos etapas que las otras dos vías como lo muestra la tabla 1 pero no solo eso; ya que son más las ventajas que proporciona el poder usar compresión directa. En la tabla 2 podemos ver los inconvenientes que pueden presentarse en la granulación húmeda así como las ventajas que podemos obtener de ella, siendo evidente la preferencia hacia los procesos por compresión directa; y finalmente la tabla 4 es un comparativo general de los aspectos tecnológicos y económicos más relevantes del proceso de tableteo para la granulación húmeda y compresión directa.

Tabla 4. Comparación de los procesos de granulación húmeda y compresión directa ^[8]

Parámetros	Granulación Húmeda	Compresión Directa
<i>Compactabilidad</i>	Ideal para PA con propiedades pobres de compactabilidad	Dificultades para PA con dosis \geq 20-30% en la formulación
<i>Fluidez</i>	Buena fluidez en la mayoría de los casos	Requiere de la adición de deslizante
<i>Mezclado</i>	Previene segregación de los materiales	Posible segregación de los materiales
<i>Generación de polvos</i>	Baja generación de finos	Mayor generación de finos
<i>Uniformidad de contenido</i>	Inducida por el amasado y secado	Posible segregación de los polvos en su transporte
<i>Desintegración</i>	Posibles problemas con los gránulos	Depende de la naturaleza del diluyente
<i>Disolución</i>	Es retardada por la disolución del gránulo	Rápida disolución
<i>Estabilidad</i>	Posible degradación por calor y/ humedad	Mejor estabilidad
<i>Costos</i>	Elevado en: equipo, horas hombre, tiempo, validación de proceso y energía	Elevado en: materias primas

3 DILUENTES-AGLUTINANTES EN COMPRESIÓN DIRECTA

Para que cualquier excipiente sea autorizado éste debe cumplir con varios requisitos, algunos de ellos señalados por organismos como el International Pharmaceutical Excipients Council (**IPEC**) que define a cualquier excipiente farmacéutico como: *“Sustancia, diferente al principio activo en la forma farmacéutica terminada, cuya seguridad ha sido evaluada apropiadamente y es incluido en un sistema de dosificación con el fin de auxiliar en el procesamiento, la manufactura, dar protección, soporte; otorgar estabilidad, bioequivalencia o aceptación del paciente; ayudar en la identificación del producto o mejorar cualquier otro de los atributos de seguridad y efectividad del sistema de dosificación durante su almacenamiento o uso”*^[7]. Así ocurre con los diluentes-aglutinantes utilizados en compresión directa, pero que sean considerados como específicos en su uso es debido a que todos ellos poseen características de compactabilidad y/o flujo marcadas.

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

- ♦ Buenas propiedades de flujo
- ♦ Buenas propiedades de compactabilidad
- ♦ Facilidad de mezclado con mínima segregación
- ♦ Baja sensibilidad a lubricantes
- ♦ Reproducibilidad de lote a lote
- ♦ Alta densidad de “bulto”
- ♦ Posibilidad de reproceso
- ♦ Estable a la humedad, calor y aire
- ♦ Inerte químicamente
- ♦ No debe interferir con la biodisponibilidad del PA
- ♦ Promover la liberación del PA
- ♦ Promover la desintegración de las tabletas
- ♦ Compatible con los empaques
- ♦ De fácil adquisición mundial
- ♦ De bajo costo

Como es de imaginarse es imposible que un solo diluyente-aglutinante posea todas las características señaladas, pero al formular debemos elegir al diluyente-aglutinante o mezcla de ellos que pueda cubrir con la mayoría de estas características. Dentro del mercado de excipientes para compresión directa existe gran variedad de productos y proveedores; en general los materiales identificados como de compresión directa son materiales a los cuales se les ha sometido a un tratamiento previo y presentan modificaciones que mejoran sus propiedades de flujo y compactabilidad. A continuación se hace una breve revisión de los excipientes para compresión directa, solo haciendo referencia a los más empleados.

3.1 Derivados celulósicos

La celulosa es un producto natural conformado químicamente por unidades de glucosa unidas por un enlace β -1,4-glucosídico, existen muchos tipos de celulosas usadas como excipientes, éstas son previamente sometidas a tratamientos mecánicos y/o químicos; pero sin duda la más utilizada es la *Celulosa Microcristalina*. Como ya se mencionó, fue a principios de la década de los 60' cuando se introdujo al Avicel (Celulosa Microcristalina) en el mercado de excipientes farmacéuticos, convirtiéndose rápidamente en un excipiente de gran importancia. La Celulosa Microcristalina (MCC) es un biopolímero obtenido de un tipo muy especial de árbol al cual se le extrae su pulpa, esta pulpa es purificada y tras la purificación de la pulpa (obteniendo α -Celulosa) se depolimeriza parcialmente con ácidos minerales; es filtrada para purificarse nuevamente y finalmente se somete al proceso de *Spray-Dried*, obteniéndose microcristales de color blanco, inodoros e insípidos [7, 9].

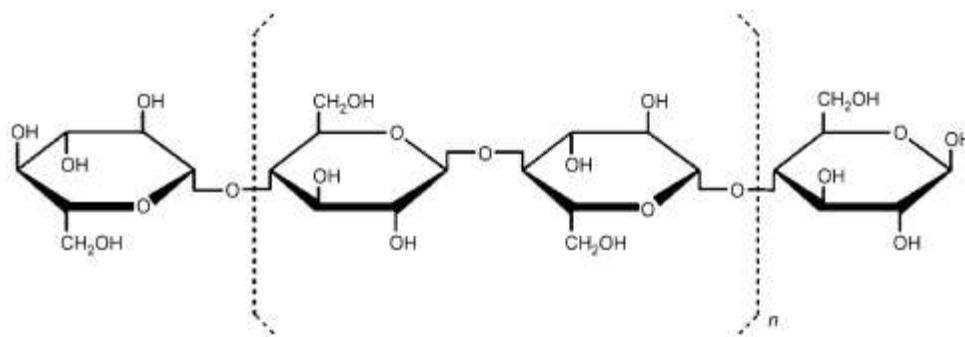


Figura 1. Fórmula estructural de la Celulosa Microcristalina, $n \approx 200-300$ [10,11]

La morfología y talla de la partícula son definidas por el fabricante según el grado que se requiera, las mejores MCC's en compresión directa presentan una morfología semiesférica que les brinda fluidez, la talla de partícula puede oscilar entre 60 y 180 μm dependiendo su grado y proveedor. Entre las ventajas más importantes de la MCC se encuentra que puede formar compactos a muy bajas fuerzas de compresión; las tabletas de MCC tienen un coeficiente de fricción tan bajo que puede no requerir adición de lubricante, tiene un alto potencial de disolución, forman **comprimidos desintegrantes** y el mecanismo de formación de compacto es principalmente por **deformación plástica** ^[5].

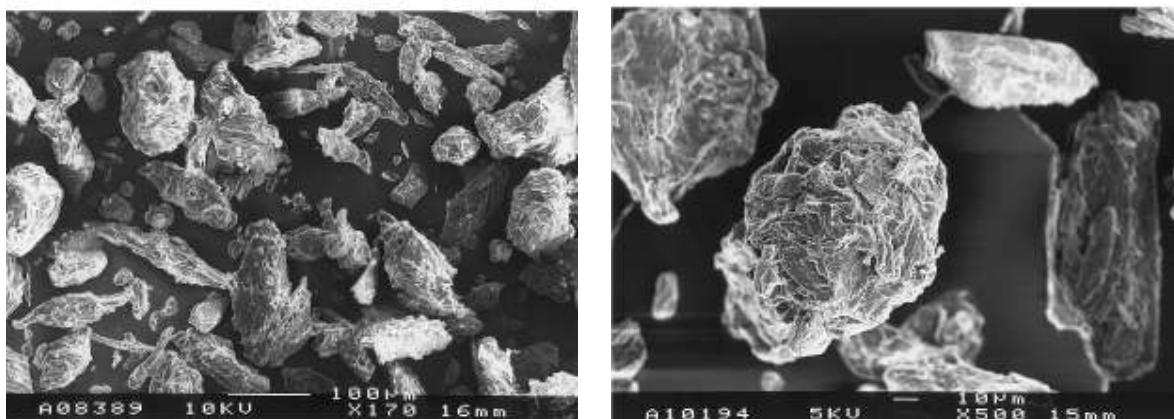


Figura 2. Microfotografías de MCC Avicel PH-200 tomadas por microscopia electrónica de barrido ^[9]

Las principales limitaciones de la Celulosa Microcristalina son que presenta una densidad de “bulto” relativamente baja, tiene sensibilidad al lubricante y es un material higroscópico, además que es afectado de manera importante por el contenido de humedad ^[7].

Existen otros derivados de celulosa como lo son la Celulosa pulverizada, Celulosa Microcristalina silicificada, la cual presenta incomparables propiedades de flujo; la Hidroxipropilcelulosa y la Etilcelulosa.

3.2 Azúcares

Por el propósito de este trabajo se centrará en la descripción de Lactosa y no tanto en otros azúcares. La Lactosa se usa ampliamente en la industria farmacéutica para la fabricación de comprimidos, polvos y aerosoles, es un disacárido formado por una unidad de galactosa y otra de glucosa, también es constituyente de todas las leches procedentes de mamíferos, su producción a niveles industriales usa como materia prima a los sub-productos generados en la producción de quesos^[9]. La Lactosa presenta un efecto anomérico, en consecuencia existen dos formas isoméricas de Lactosa; esto junto con las condiciones de cristalización dan como resultado la presencia de polimorfos: α -Lactosa (anhidra y monohidratada) y β -Lactosa (anhidra); ambas pueden presentarse como cristalinas o amorfas.

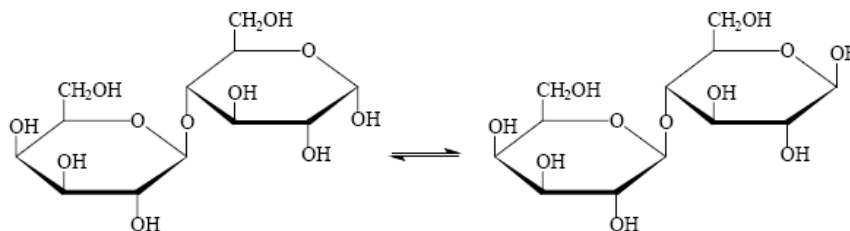


Figura 3. Estructura de la α -Lactosa (izquierda) y β -Lactosa (derecha)

La α -Lactosa monohidratada se emplea comúnmente como diluyente-aglutinante de tabletas, pero también a partir de ésta se obtiene a la Lactosa Spay-Dried (Lactosa SD), en su manufactura una dispersión de pequeños cristales de Lactosa amorfa son atomizados sobre cristales de α -Lactosa obteniéndose partículas esféricas de cristales de α -Lactosa monohidratada (80-85%) unidos a Lactosa amorfa (15-20%). La adición del amorfo de Lactosa proporciona mejores propiedades de compactabilidad. Tras este proceso se obtienen partículas de forma muy esférica; esta característica le proporciona a la Lactosa SD las buenas propiedades de flujo^[7, 12].

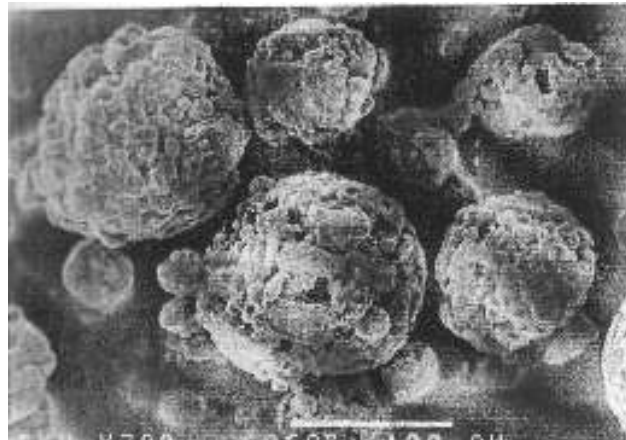


Figura 4. Microfotografías de Lactosa Spray-Dried tomadas por microscopia electrónica de barrido ^[12]

El mecanismo de **deformación es principalmente por fragmentación**, entre sus ventajas podemos mencionar que no se ve afectada por la adición a lubricantes; pero como inconvenientes presenta bajo potencial de disolución generando **comprimidos no desintegrantes**, pero solubles, requieren altas fuerzas de compresión para formar comprimidos de buenas características; aunque se ha reportado que a presiones cercanas a 140MPa los comprimidos presentan decapeo y/o laminación ^[12]; como efecto adverso los pacientes que tienen intolerancia a la Lactosa pueden verse afectados. Otros azúcares utilizados como diluentes para compresión directa son: Sucrosa, Manitol, Dextrosa, Maltosa y Sorbitol.

3.3 Almidón

El Almidón es un producto natural extraído principalmente de la papa o el maíz, es una mezcla de dos polisacáridos, uno de cadena lineal llamado amilosa y el otro de cadena ramificada conocido como amilopectina. Es un excipiente para tabletas menos utilizado que los anteriores, en su estado natural no presenta propiedades adecuadas para su uso como diluyente-aglutinante, por lo que se realiza un pre-tratamiento, para formar el Almidón pregelatinizado o Almidón 1500; que consiste en la compresión del almidón en condiciones de humedad altas, luego incrementando la temperatura causando una gelatinización parcial; químicamente el Almidón pregelatinizado es 80% amilosa-amilopectina, 5% amilosa libre y 15% amilopectina libre; forma comprimidos con

buenas propiedades de desintegración, su mecanismo de deformación es por deformación plástica principalmente; tiene sensibilidad a los lubricantes, requiere altas fuerzas de compresión para formar comprimidos con buenas características pero los comprimidos obtenidos pueden presentar tendencias a la friabilidad y al decaeo ^[7].

3.4 Materiales inorgánicos

La sal inorgánica de uso más común como diluyente-aglutinante es el Fosfato dibásico de calcio dihidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), es sintetizado por un proceso complejo que parte de Ácido fosfórico y otras sales; tiene buenas propiedades de flujo, su mecanismo de formación de comprimidos es por fragmentación; requiere de la adición de lubricante, pero su principal desventaja es que por ser un material que no disuelve en agua, las tabletas obtenidas son insolubles en medios acuosos, así que requieren de desintegrantes muy potentes. Otras sales inorgánicas también usadas como diluentes-aglutinantes son el Fosfato tricálcico y el Sulfato de calcio dihidratado ^[12].

4 TEORÍA DE LA COMPRESIÓN

El formar una tableta dentro de la cámara de compresión en una tableteadora es un proceso que requiere milisegundos para completarse, pero aún cuando el tiempo requerido en la formación del comprimido es muy corto, varios fenómenos físicos tienen lugar para contribuir en la formación del compacto, todos ellos hacen de la compresión un fenómeno muy complejo, pero con el fin de facilitar su entendimiento se han dividido en 5 etapas, que son descritas de manera simplificada a continuación.

4.1 Llenado de la cámara de compresión

Se debe de considerar que el proceso de tableteado depende fuertemente de las propiedades de flujo de los materiales a comprimirse, para lograr el llenado de la cámara de compresión de manera uniforme, en el caso concreto de la compresión directa las propiedades de flujo dependen de las características en los polvos. De acuerdo al Estándar Británico *BS2955* las máximas dimensiones de partículas discretas consideradas como polvos se encuentran por debajo de los $1000\mu\text{m}$ ^[5]; físicamente un polvo es un sistema heterogéneo que consiste en partículas sólidas interdispersas de diferente tamaño y una fase gaseosa (interparticular e intraparticular). Los polvos no pueden considerarse propiamente como un sólido o líquido ya que poseen características de ambos; como lo son propiedades de flujo y reológicas típicas de los líquidos, aunque también pueden deformar como los materiales sólidos.

4.2 Reordenamiento particular

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



Figura 5. La cámara de compresión tras ser llenada se reacomodará por efecto de la fuerza aplicada ^[5]

4.3 Deformación elástica

Después de que las condiciones para el reacomodo han sido sobrepasadas el polvo es sometido a un estrés mayor, causando que las partículas presenten deformaciones; toda o parte de una partícula puede perder su forma; originando ligera cohesión en el material por efecto de la presión aplicada, en este punto se presenta una deformación elástica, la deformación elástica se puede describir como un aumento de densidad de las partículas debido a un ligero movimiento de los grupos de moléculas o iones que forman a la partícula^[13], la característica principal de la deformación elástica es que después de retirada la fuerza de compresión la partícula regresa a su forma inicial, es decir sin pérdida alguna de la estructura original; junto con el regreso de forma se pierde la cohesión, así que la deformación elástica es una deformación **no definitiva**.

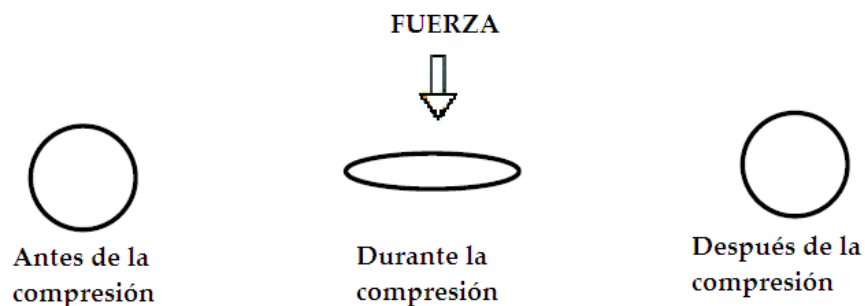


Figura 6. Deformación elástica de una partícula ^[12]

La deformación elástica no es ilimitada, ya que si la partícula es sometida a mayor estrés se llegará al límite de elasticidad, lo que es común en todo proceso de tableteado, este umbral está expresado por una constante propia del material conocida como módulo de Young. Al sobrepasar este umbral la partícula seguirá deformándose, solo que por otros mecanismos.

4.4 Formación del compacto

Una vez que las partículas han sobrepasado el límite de elasticidad, ya no podrán regresar a su forma original; debido a que el material comenzará a deformarse de manera irreversible por dos mecanismos (mecanismos de consolidación); uno de ellos conocido como **deformación plástica** y el otro como **deformación por fragmentación o fractura**, existe una tendencia hacia alguno de los mecanismos, esta tendencia depende fundamentalmente de las características de cada material; y en menor medida de la velocidad de compactación y en algunos casos del tiempo de compactación.

Como lo podemos ver en la parte superior de la figura 7, cuando un material con tendencias a deformar plásticamente se somete a fuerzas que vencen su límite elástico, comienza a deformarse irreversiblemente, permitiendo la formación del compacto tras su deformación; el predominio en el mecanismo de deformación está determinado por la estructura molecular y cristalina del material, por su talla, y en menor medida por la magnitud de la fuerza aplicada y por la velocidad de compresión.

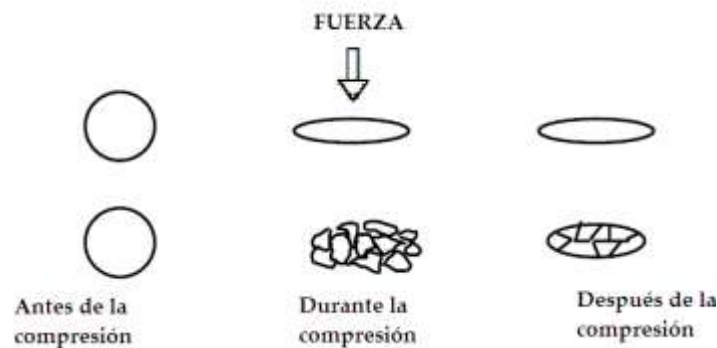


Figura 7. Deformación plástica (arriba) y por fragmentación (abajo) de una partícula ^[12]

Por efecto de la fuerza de compresión las partículas también pueden fragmentarse en partículas de menor tamaño generando nueva superficie capaz de formar puntos de unión, como lo vemos en la parte inferior de las figuras 7 y 8, los materiales que poseen la capacidad de fragmentar generan nueva superficie tras ser comprimidos; cuando el cristal se fragmenta si se continúa aplicando una fuerza de compresión pueden sufrir una nueva deformación; de esta manera una sola partícula puede cumplir este ciclo varias veces durante la compresión ^[13]. La fragmentación de las partículas se encuentra asociada a la cristalinidad del material, cuando el

crystal presenta defectos o imperfecciones en sus latices tendrá predisposición al mecanismo de fragmentación.

Materiales como el Almidón pregelatinizado, Cloruro de sodio, Acido esteárico y la Celulosa Microcristalina forman comprimidos por deformación plástica, mientras que el Fosfato dibásico de calcio dihidratado, Sucrosa, PA's y Lactosas lo forman por fragmentación, aunque en la práctica, la gran mayoría de los PA's y excipientes forman compactos por una combinación de ambos mecanismos. Realizando una lista de excipientes según su tendencia a la deformación por fractura tenemos: Celulosa Microcristalina < Lactosa Spray-Dried < β -Lactosa < α -Lactosa < α -Lactosa monohidratada < Fosfato dibásico de calcio dihidratado ^[14].

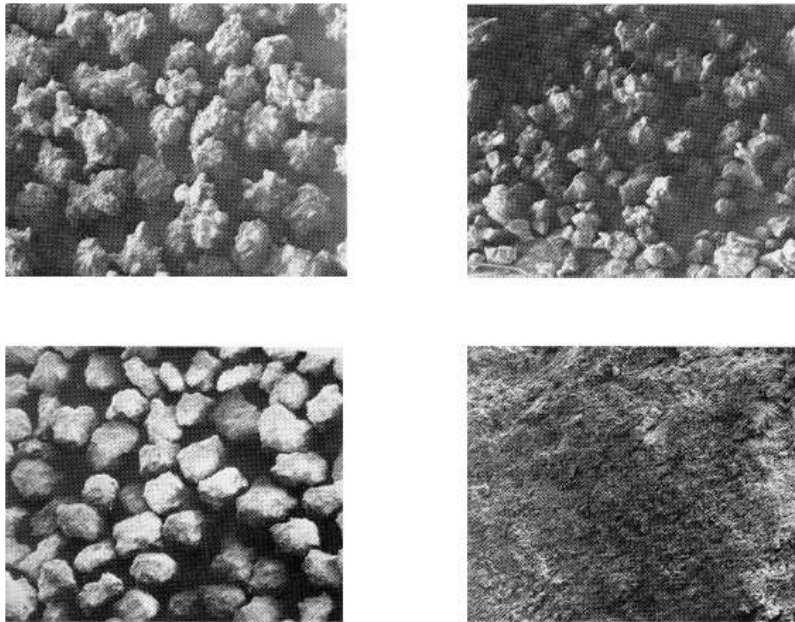


Figura 8. Dos materiales antes de la compresión (izquierda) y después de la compresión (derecha). Almidón pregelatinizado (arriba) y Fosfato dibásico de calcio dihidratado (abajo) ^[5]

Complementando, hay que señalar que el grado de deformación está relacionado en poco con la fuerza aplicada y mínimamente con el tiempo que dure la compresión como se ha mencionado; sin embargo, cuando la dependencia hacia la fuerza y tiempo se hace mayor se manifiesta otro tipo de deformación. Este comportamiento ante la deformación se denomina deformación viscoelástica o viscosa de un material ^[13].

4.5 Eyección del compacto

Es la última etapa de la compresión, es también conocida como fase de descompresión en donde la presión aplicada es retirada; el comprimido se expulsa de la cámara de compresión guiado por el punzón inferior, donde por efecto de fuerzas residuales axiales y radiales el comprimido tiene una ligera expansión manifestándose una recuperación elástica. Un parámetro importante que es posible evaluar es la fuerza de lubricación; para que pueda llevarse a cabo la eyección, la fricción del comprimido con la cámara de compresión debe ser mínima.

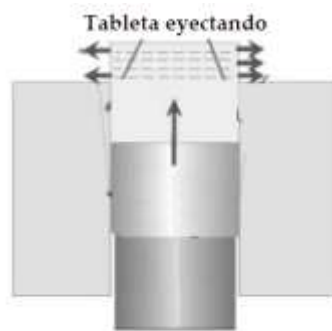


Figura 9. Eyección del comprimido por el punzón inferior ^[2]

5 ECUACIONES DE PRESIÓN-POROSIDAD

Muchos son los esfuerzos que se han realizado para caracterizar a los polvos y a su comportamiento de compactación con diversas ecuaciones matemáticas. Estas ecuaciones pretenden describir el cambio de la densidad y/o la porosidad del polvo en función de una presión aplicada, las primeras contribuciones fueron realizadas para el campo de la metalurgia; el primer trabajo que fue reportado sobre este tipo de fenómeno fue presentado por **Walker** en 1923. La ecuación de Walker está fundamentada en sus experimentos, y bajo el supuesto de que la rapidez de cambio en la presión con respecto al volumen (V) es directamente proporcional a la presión aplicada (P)^[15, 16] y donde l es una constante de proporcionalidad.

$$\frac{\partial P}{\partial V} = -lP \quad (1)$$

La ecuación 1 después de ser integrada y reacomodada puede expresarse como:

$$100V = -W \log(P) + C \quad (2)$$

Donde V es el volumen de la cámara de compresión, P es la presión aplicada, W la constante de Walker; que se encuentra asociada a la compresibilidad del material, mientras que la constante C es indicativa del volumen del material a muy bajas presiones^[16]. La ecuación Walker y otras ecuaciones semejantes fueron desarrolladas inicialmente en las áreas de la metalurgia y la cerámica; pero algunas de ellas han sido adoptadas y adaptadas en la investigación con materiales de interés farmacéutico. Las ecuaciones de compactación se siguen desarrollando en la actualidad^[17], ya que han servido para obtener datos sobre la consolidación de polvos, la porosidad y densidad pero sin duda el propósito principal de realizar un estudio con estas ecuaciones es la determinación de constantes que permitan la comparación entre los diferentes materiales.

Las ecuaciones que comúnmente podemos encontrar en el campo farmacéutico son las propuestas por *Cooper-Eaton*, *Walker*, *Kawakita* y *Heckel*.

5.1 La ecuación de Heckel

Los estudios realizados por Heckel fueron basados en los trabajos que previamente realizaron Saphiro en 1944 y Konopicky en 1948^[4]. En la actualidad la ecuación de Heckel es una de las más utilizadas en el estudio de la compactabilidad para los polvos farmacéuticos y metálicos.

Heckel realizó su investigación en el campo de la metalurgia utilizando polvos de níquel, cobre, alúmina, acero, hierro y zinc, que tienen como en común ser materiales que deforman plásticamente; para 1961 publicó su ecuación en la que al igual que Saphiro y Konopicky asumió de manera empírica que el proceso de compresión de polvos puede ajustarse al de una reacción química de primer orden^[18]. De manera que se reemplaza a la concentración por la porosidad (ε) y al tiempo con la presión aplicada (P) y siendo K una constante de la razón de cambio.

$$-\frac{\partial \varepsilon}{\partial P} = K\varepsilon \quad (3)$$

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

$$\frac{\partial D}{\partial P} = K(1 - D) \quad (4)$$

Donde D es la densidad relativa ($D = \text{densidad de la tableta} / \text{la densidad verdadera del polvo}$), P es la presión aplicada y K es una constante, esta ecuación asume que la rapidez del cambio en la densidad con respecto a la presión es directamente proporcional al producto de la constante K con la porosidad remanente ($1-D$). Integrando la ecuación 4 se obtiene la ecuación de Heckel:

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = K_H P + A \quad (5)$$

La ecuación 5 es una función que puede reconocerse como la de una línea recta, en donde K_H es la constante de Heckel (pendiente de la recta), que es un valor característico de cada material y es indicativa del mecanismo de consolidación, mientras que A (intercepto) es la constante asociada con la densidad del polvo en el llenado de la cámara de compresión, durante las fases iniciales de la compactación. Pero esta función al ser graficada no presenta un comportamiento puramente lineal, el comportamiento a fuerzas de compresión bajas no tiene linealidad, así que es en el intervalo de presiones elevadas es donde tiene relevancia el gráfico; un gráfico típico de Heckel presenta la siguiente forma:

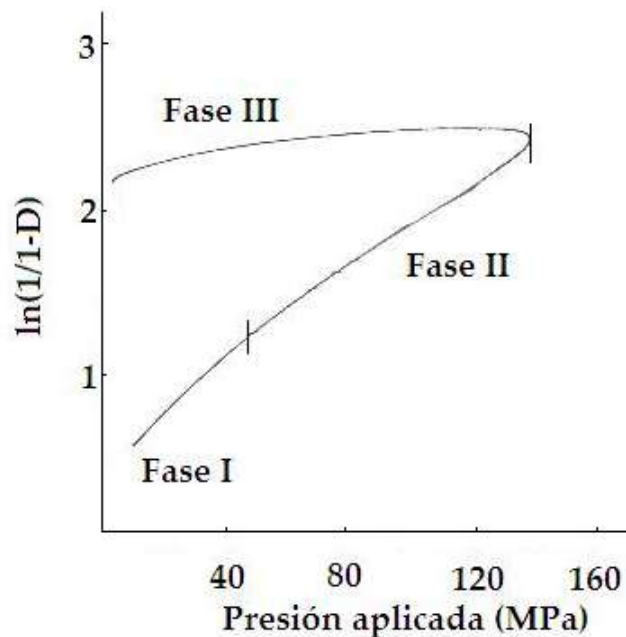


Figura 10. Gráfico de Heckel

Como puede apreciarse en la figura 10 el gráfico Heckel muestra tres fases, la fase I se lleva a cabo cuando la presión a la que se encuentra sometido el material es muy baja, durante esta fase el material se reacomoda, percola y puede llegar a fragmentar según la naturaleza del

material ^[18], es decir en esta fase tienen lugar las etapas 2 y 3 del proceso de compresión mencionadas en el capítulo cuatro.

En la fase II del gráfico de Heckel el material ha sobrepasado el umbral de plasticidad y empieza a manifestar el mecanismo de consolidación por el cual forma el compacto; es decir entra en la etapa 4 del proceso de compresión. Los datos de la fase II de la gráfica de Heckel son tratados mediante regresión lineal por mínimos cuadrados; obteniéndose la pendiente de la recta (K_H), pero también es común calcular el inverso de la pendiente, éste es considerado como *la tensión del rendimiento* o *presión de rendimiento* (P_y), que se encuentra definido como la tensión a la cual se inicia la deformación plástica de las partículas ^[13], en la figura 11 se observa que cuando un material es sometido a un estrés, como lo puede ser la presión de compresión, tiende a fragmentar inicialmente, y no es hasta que es vencido el umbral de la P_y cuando el material cede al estrés y manifiesta una deformación plástica.

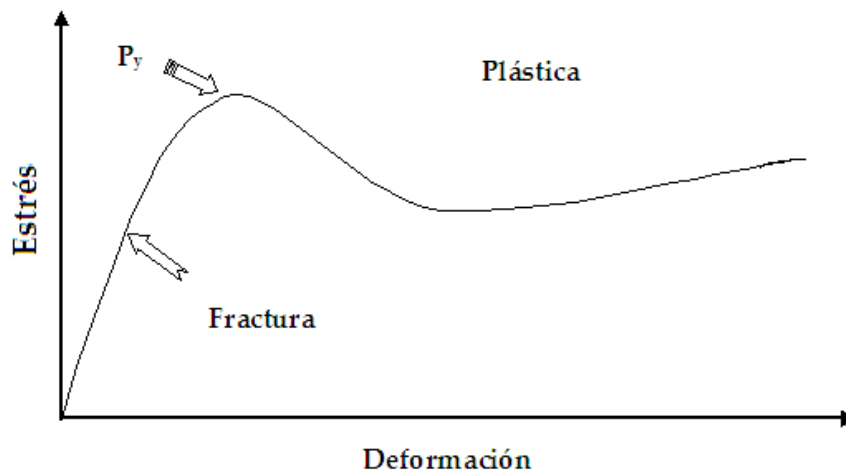


Figura 11. Gráfico de la relación estrés-deformación

No existen valores estándar para evaluar K_H o P_y , que son valores indicativos de la plasticidad del material; pero existe como criterio que valores bajos de K_H son indicativos de mecanismo por deformación plástica, y valores altos de P_y indican el mismo comportamiento; análogamente valores altos de K_H junto con valores bajos de P_y indican prevalencia del mecanismo por fragmentación.

Que no se tengan valores de referencia para K_H y P_y es debido a que cada grupo de investigación utiliza máquinas tableteadoras con características diferentes y a que factores como el diámetro, la forma del punzón y la velocidad de compresión son factores que afectan en la determinación de los parámetros de cualquier ecuación de presión-porosidad; así que si se pretende realizar un estudio comparativo de los parámetros asociados a la ecuación de Heckel siempre hay que especificar y estandarizar las condiciones de trabajo ^[19].

La fase III del gráfico de Heckel tiene lugar cuando son muy altas las presiones de compactación, esta fase se observa cuando se utiliza el método *in-die* ^[20] que consiste obtener los valores de densidad mediante el uso de la instrumentación, realizando el seguimiento de desplazamiento para el punzón superior. Cabe mencionar que esta fase es la menos reportada y la menos estudiada, además de que es inconcebible utilizar tales presiones de compresión en cualquier proceso de tableteado. Sin embargo algunos investigadores han atribuido este comportamiento a posibles cambios polimórficos, aunque también se puede atribuir a pequeños errores en la medición del desplazamiento del punzón debidos a las condiciones de trabajo extremas ^[20].

Existen algunos inconvenientes a considerarse en la ecuación de Heckel entre los más importantes está que al analizar solo la fase II; se estudia solo una porción del proceso de densificación, además los rangos de presión a los que el gráfico de Heckel presenta linealidad exceden las presiones de cualquier proceso de tableteado. Pese a todos los inconvenientes esta ecuación ha sido la más aceptada y más importante aún, se ha logrado modificar para mejorar sus alcances ^[15].

5.2 La ecuación de Kawakita

Otra ecuación que es ampliamente utilizada para estudiar la compactabilidad de los materiales es la ecuación propuesta en 1966 por Kawakita y Tsutsumi; la cual fue concebida de manera empírica, en ella se describe la relación entre el grado de reducción de volumen de la cama de polvos y la presión de compactación con la cual fue sometida. Esta ecuación parte del supuesto de que las partículas sujetas a una presión se encuentran dentro de un espacio confinado (cámara

de compresión) y que durante todas las etapas de compresión son un sistema en equilibrio, de modo que el producto del término de presión con el término de volumen es siempre constante ^[21].

La ecuación de Kawakita tiene la siguiente forma:

$$C = \frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{abP}{1 + bP} \quad (6)$$

Donde C es el grado de reducción del volumen, V_0 es el volumen inicial aparente, V el volumen a una presión aplicada P y finalmente a y b son constantes características del polvo. Pero esta forma de la ecuación resulta poco práctica para su representación gráfica, por lo que puede ser reacomodada a su forma lineal:

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad (6')$$

La constante a es un indicativo del máximo volumen de reducción, se considera como un índice de compresibilidad del polvo, valores altos indican que el material tiene buena compresibilidad, pero también puede ser considerado como la porosidad del material, mientras que la constante b está relacionada con la plasticidad del material, e indica el límite elástico del polvo, cuando el valor es alto el límite elástico es bajo; es decir que al disminuir el valor de b la elasticidad del material es menor. Aunque se deben de manejar con reserva ya que tanto a como b aún se les cuestiona su significado físico ^[5]. Un inconveniente de la ecuación de Kawakita es el valor de C que es fuertemente dependiente del valor de V_0 , por lo que se pueden presentar importantes desviaciones si no es medido con precisión este valor o si el llenado de la cámara no es completamente uniforme ^[4].

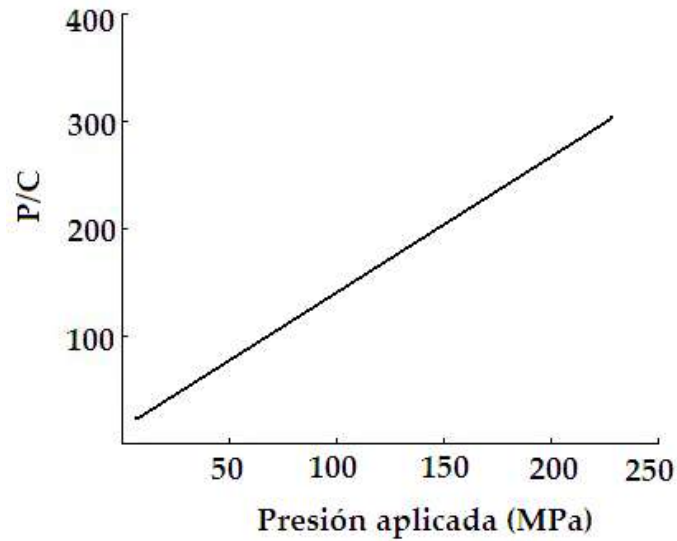


Figura 12. Grafico de Kawakita

La ecuación de Kawakita está considerada como una ecuación que tiene sus mejores resultados cuando se utiliza para análisis con características de bajas presiones y altas porosidades; como lo es en el análisis de consolidación por asentamientos en probeta. Para este propósito se ha modificado la ecuación cambiando a presión por el número de asentamientos ^[4,22].

6 MÁQUINAS TABLETEADORAS Y TABLETEADO

En 1843 la patente Británica No. 9977 registrada por William Brockedon ^[19] fue la base con la que se inició la producción automatizada de tabletas, la idea original de Brockedon estaba concebida para la compresión del grafito en polvo en la producción de lápices, aunque no tardo mucho tiempo para reconocer la utilidad de este invento para fines farmacéuticos.

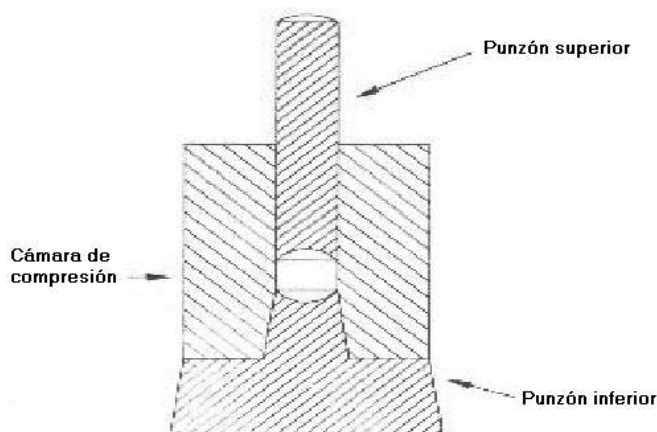


Figura 13. Diagrama de la patente de W. Brockedon ^[23]

A casi 165 años de que Brockedon patentara su invento ya se han desarrollado equipos que producen millares de tabletas por minuto, poseen detectores en tiempo real que vigilan y corrigen las desviaciones, sin realizar pruebas destructivas y rechazando aquellos comprimidos que no cumplen las especificaciones; ejemplo de estos avances es la Tecnología Analítica de Proceso mejor conocida como PAT por sus siglas en inglés (Process Analytical Technology), que utiliza detectores de infrarrojo cercano (NIR) y de efusividad térmica; las nuevas tecnologías se han logrado acoplar a las máquinas tableteadoras de manera muy acelerada, y sus límites aún no pueden percibirse.

Uno de los grandes avances reconocidos en la historia de las tableteadoras es el desarrollo de lo que conocemos como instrumentación, en la década de 1930 aparecieron las primeras tableteadoras con medidores de presión mecánicos o hidráulicos simples; pero no fue hasta la década de 1950 que con el desarrollo de la electrónica que fue posible instrumentar una máquina

tableteadora ^[23], el primer trabajo reportado sobre el tema se publicó en el año de 1951 por Brake de la Universidad de Purdue, le precedieron trabajos como el de Higuchi; con sus contribuciones fue posible el desarrollo de una máquina tableteadora instrumentada (MTI) como las conocemos en la actualidad, pero la pregunta que surge inmediatamente es: ¿Por qué es necesaria una tableteadora de este tipo?.

6.1 Instrumentación

Se hace más común encontrar máquinas tableteadoras instrumentadas (MTI's) para la producción en masa de tabletas, ya que facilitan la automatización de las líneas de producción y el control de calidad de las tabletas mejorando su reproducibilidad. Aunque sigue siendo en área de la investigación y el desarrollo donde son ampliamente utilizadas ^[24].

Con la instrumentación ha sido posible el análisis de los fenómenos implicados en la compresión, de una manera novedosa, se ha podido establecer el comportamiento individual y total de los componentes de una formulación con el fin de optimizarla. Podemos evaluar la compactabilidad, compresibilidad, porosidad y consolidación de los excipientes individualmente o en sus mezclas, analizar la sensibilidad a la velocidad de compactación, así como la optimización de lubricantes; todo esto con el fin de realizar formulaciones robustas pero también para poder explicar cada vez más el complejo fenómeno del tableteado. También han ayudado a estudiar el proceso de cómo se forma una tableta a partir de la cama de polvos, a analizar la densificación y deformación de los materiales. *“Es por eso que actualmente las tableteadoras ya no son solo una herramienta de producción, y han salido de ese estatus para convertirse en un instrumento útil en el análisis, es decir en un instrumento analítico”* ^[24].



Figura 14. Tableteadora Monopunzónica Instrumentada Korsch EK-0/DMS

6.2 Perfiles de compresión

La siguiente pregunta obligada sobre las MTI's es ¿Qué datos podemos obtener de la máquina tableteadora?

Las mediciones de *fuerza-tiempo*, *fuerza-desplazamiento*, *fuerza de eyección* y *desplazamiento-tiempo*, son las más comunes de hacer con una MTI. Las curvas de fuerza-desplazamiento como la figura 15 se obtienen de la medición de la fuerza aplicada del punzón y su desplazamiento durante el ciclo de compresión, con estas gráficas nos es posible determinar el trabajo realizado durante el ciclo de compresión mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC).

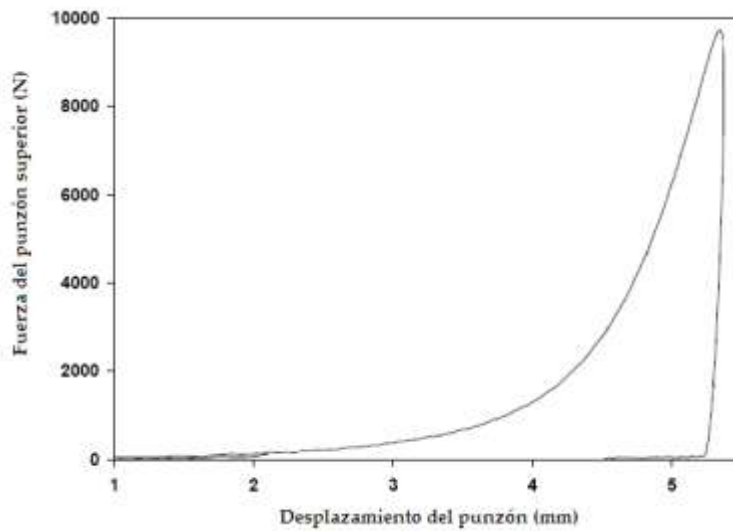


Figura 15. Perfil fuerza-desplazamiento ^[5]

En los perfiles de compresión de *fuerza-tiempo* podemos observar el tiempo que dura el ciclo de compresión, la fuerza máxima alcanzada por el punzón y como se observa en la figura 16 es posible ubicar el tiempo de consolidación, es decir el tiempo en el que el punzón alcanzó el máximo de su fuerza, el tiempo de contacto que es el tiempo efectivo que el punzón mantuvo contacto con el material, pero también se puede observar el tiempo de residencia del punzón. Mientras que el cálculo del ABC nos expresa la fuerza total aplicada durante todo el ciclo de compresión.

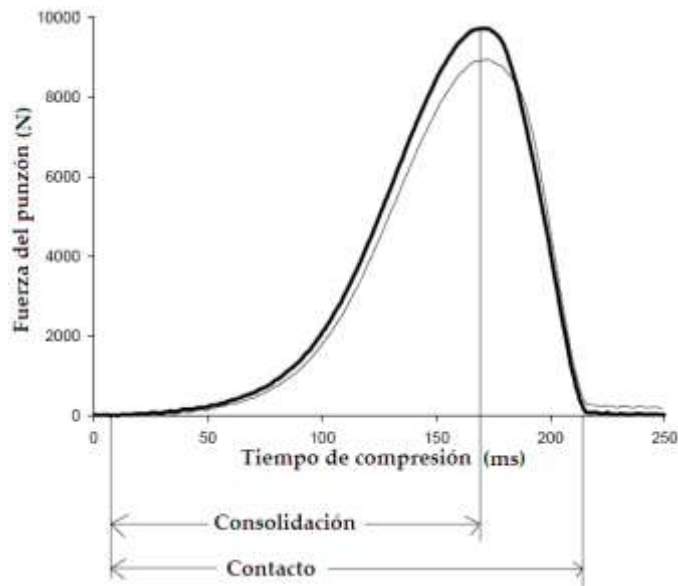


Figura 16. Perfil fuerza-tiempo, en línea gruesa el punzón superior y la línea delgada el punzón inferior ^[5]

Otra característica de estos perfiles es que al comparar el perfil del punzón superior y del punzón inferior tienen diferente magnitud, así como lo muestra la figura 16, el punzón inferior presenta perfil de menor magnitud, en una tableteadora excéntrica este fenómeno ocurre principalmente por dos causas; la primera es que el punzón superior es el único que al comprimir el polvo realiza un desplazamiento importante, esto genera una pequeña fricción con las paredes de la cámara y con el polvo causando un ligero aumento de fuerza, y la otra razón es que se presentan fenómenos de acomodamiento del material.

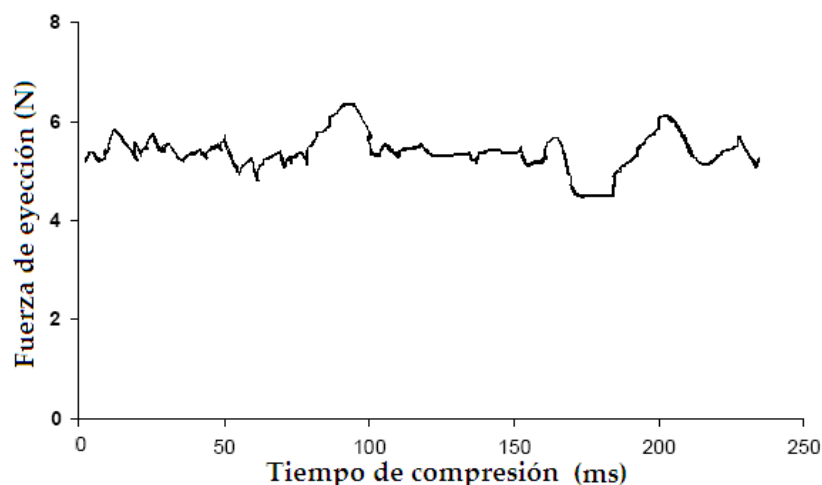


Figura 17. Perfil de la fuerza de eyección

En las perfiles de *fuerza de eyección* se pretende evaluar la fricción entre el polvo y/o el comprimido con la pared de la matriz durante la compresión y la eyección; este perfil puede usarse especialmente durante la formulación de comprimidos para evaluar el efecto de los lubricantes durante el tableteado.

Los tres perfiles anteriores son los perfiles más comunes de construir con las MTI's pero no son los únicos, qué perfil debe de utilizarse siempre es decisión del investigador y de que objetivos persiga con su investigación, otro tipo de perfiles menos utilizados son los relacionados con la temperatura, dimensiones, impedancia eléctrica, emisión acústica, entre otros.

6.3 Perspectivas

El instrumentar a las máquinas tableteadoras tanto excéntricas como rotativas ya ha dejado de ser el mayor logro en el desarrollo de la tecnología de tableteadoras, desde hace 20 años se comenzó a desarrollar lo que ahora es conocido como **simulador de compactación**, el desarrollo de éstos fue necesario entre otros motivos; a que escalar desde una MTI a un equipo de producción presenta dificultades tecnológicas; entre las más significativas están las diferencias en las velocidades de trabajo; así como el tipo de punzones que utiliza cada máquina.

Un simulador de compactación puede reproducir las condiciones en las que se realiza el proceso de tableteado a nivel producción, facilitando la formulación robusta con el mínimo escalamiento brindando máxima eficiencia y facilitando la transferencia tecnológica en los procesos de tableteado.



Figura 18. Simulador de compactación ESH, propiedad de FMC BioPolymer ubicado en Bruselas, Bélgica ^[25]

El gran impacto de los simuladores de compactación es que pueden ser tan útiles en el proceso de escalamiento por la capacidad de recrear a toda máquina tableteadora de cualquier marca o modelo, mediante el intercambio de punzones.



Figura 19. Punzón superior (izquierda) y punzón inferior (derecha) del simulador de compactación PCS-1 ^[19]

En esta breve reseña de los adelantos más representativos de las tecnologías relacionadas al tableteado y las máquinas tableteadoras, se ha intentado mostrar los orígenes y avances, pero sin duda existe mucho que esperar de las tecnologías para el estudio del tableteado, ejemplo de ello son los trabajos de caracterización con microscopia confocal realizados dentro de la cámara de compresión durante el tableteado ^[26] o los estudios a nivel de correlaciones de los fenómenos relacionados a la compresión ^[6, 16]. Sin duda, el avance de las tecnologías permitirá que en un futuro podamos explicar y predecir los procesos relacionados al tableteado; con el fin de enriquecer nuestros conocimientos y contribuir con el desarrollo de las ciencias de la salud.

7 MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 *Materiales*

Los materiales usados durante toda la experimentación y para todas las pruebas realizadas son: como diluyente-aglutinantes; Celulosa Microcristalina, (**Avicel® PH-200**, lote M229C, FMC BioPolymer) y **Lactosa Monohidratada Spray-Dried DC-11** (Super-Tab® lote 910260 410, Lactose New Zealand), como lubricante; Estearato de Magnesio (lote OKP1142, Nutrer) y como deslizante; Aerosil® 200 (lote 13850, Nutrer) se excluyó el uso de cualquier desintegrante con el fin de observar la desintegración *per se* de los diluentes.

7.2 *Equipos e instrumentos*

EQUIPOS

- Malla #20
- Mezclador tipo “V” de acrílico de 3L de capacidad
- Asentador de polvos, Vankel modelo 50-1000
- Cilindro de acero con base de goma
- Medidor de flujo marca Erweka

MATERIAL DE VIDRIO

- Probeta de 100mL
- Vasos de precipitado de 600, 100 y 50
- Cristalizadores de 20x140mm

INSTRUMENTOS

- Tableteadora excéntrica instrumentada Korsch EK-0/DMS, con juego de punzones cóncavos de 11mm de diámetro
- Analizador halógeno de humedad HR73, Mettler Toledo

- Vernier marca Mitutoyo
- Balanza analítica Mettler Toledo modelo AB204-5
- Facturador de tabletas Varian VK200
- Cronómetro

7.3 Métodos

7.3.1 Elaboración de mezclas a comprimir

Se prepararon cinco mezclas: M_1 , M_2 , M_3 , M_4 y M_5 , para cada mezcla se preparó un total de 300g, que se elaboraron según las formulaciones de las tablas 5 y 6. Tras el pesado de los polvos se realiza un tamizado de seguridad con malla #20, después los polvos se colectan y se mezclan, con las siguientes condiciones de mezclado: 20 rpm por 10 minutos.

Tabla 5. Variación de la proporción de diluyente en las mezclas, expresado en % p/p¹

	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5
Avicel PH-200	100	75	50	25	0.0
Lactosa SD	0.0	25	50	75	100

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

	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5
<i>Avicel PH-200</i>	98.5	73.875	49.25	24.6250	0.0
<i>Lactosa SD</i>	0.0	24.625	49.25	73.8750	98.5
<i>Estearato de Magnesio</i>	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
<i>Aerosil 200</i>	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
<i>TOTAL</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>

¹ Por ciento peso peso

7.3.2 Evaluaciones de las mezclas

- **Ángulo de reposo estático:** Se colocaron 100g del polvo, sin compactar, en un cilindro de acero con base de goma; tras ser llenado se libera el polvo y una vez que el polvo fue liberado por la elevación del cilindro, se midió el ángulo de reposo con un transportador; se realizó esta prueba por triplicado.
- **Velocidad de flujo:** Llenar con polvo el embudo del aparato de velocidad de flujo y accionarlo. Medir el tiempo de flujo con un cronómetro y pesar la muestra, la velocidad de flujo se determina con la relación gramos/segundos. Realizándose por triplicado.
- **Densidades:** Llenar con polvo, sin compactarlo, a la probeta (previamente pesada), pesar la probeta con el polvo, determinando la densidad aparente (ρ_a) con la ecuación 7. Equilibrar la superficie del polvo nivelándola muy suavemente con un platillo circular. Medir el volumen que ocupa el polvo después de 60 segundos de asentamientos (volumen final). La prueba se realiza por triplicado y calculando los Índices de Hausner (I.H.) y Carr (I.C.).

$$\rho_a = \frac{\text{masa del polvo}}{\text{volumen inicial}} \quad (7)$$

$$\rho_c = \frac{\text{masa del polvo}}{\text{volumen final}} \quad (8)$$

$$I. H. = \frac{\rho_c}{\rho_a} \quad (9)$$

$$I. C. = \frac{(\rho_c - \rho_a)}{\rho_c} \times 100 \quad (10)$$

- **Determinación de humedad:** Para las mezclas y Avicel PH-200 solo se colocó 1.0g aproximadamente en una charola de aluminio previamente tarada en el instrumento y se calentó a 105°C por 10 min, para la Lactosa SD sola se peso la misma cantidad pero la temperatura a la que se calentó fue 80°C por 10 min. Se registró la pérdida de humedad, realizando esta prueba por triplicado.

7.3.3 Compresión de las mezclas

Las mezclas de polvos se comprimieron en la MTI, la velocidad de compresión de la tableteadora se ajustó para comprimir 30 tabletas/min, todas las mezclas se comprimieron con fuerzas de compresión a partir de ≈ 30 kN hasta ≈ 3 kN; la masa de los comprimidos se controló a 450mg. Durante la compresión de las mezclas se utiliza el Software PMA 3, al que se le programó para que registrara las lecturas de 5 ciclos de compresión en cada fuerza de compresión aplicada.

7.3.4 Evaluación de comprimidos

Después de obtenidas las tabletas se dejaron reposar por 48 horas, transcurrido ese periodo se realizaron todas las evaluaciones, primeramente se tomaron 10 comprimidos para evaluarles con un vernier su diámetro (d), altura del comprimido (h_t); y a 5 de éstas se les evaluó además la altura de la cara del comprimido (h_c). También se les evaluó su masa, la cual debería de mantenerse bajo la especificación de $450\text{mg} \pm 5\%$.

Para cada fuerza de compresión aplicada se tomó una muestra de 5 tabletas de manera aleatoria y se les evaluó su resistencia a la ruptura, en un facturador de tabletas marca Varian VK200, registrando el valor y promediándolo. Siendo el mismo procedimiento para las cinco formulaciones propuestas.

La evaluación de desintegración consistió en verter 150mL de agua purificada dentro de un cristalizador de vidrio, dejando ambientar por un 20 minutos, posteriormente se toma un comprimido y se coloca dentro del cristalizador cuidando que el medio le cubra por completo y registrando el tiempo de desintegración con cronometro, se realiza el mismo procedimiento para los otros cuatro comprimidos buscando que queden de manera equidistante, una vez obtenidos todos los resultados son promediados.

7.3.5 Cálculo de las densidades reales de polvos y tabletas

Se realizó una investigación bibliográfica para obtener la densidad verdadera de los materiales, encontrándose los siguientes valores, **Avicel PH-200** $1.512 - 1.668 \text{ g/cm}^3$ [10], **Lactosa SD** 1.544 g/cm^3 [27], **Estearato de Magnesio** 1.092 g/cm^3 [10] y **Aerosil 200** 0.05 g/cm^3 [10]; a partir de estos valores se calcula la densidad verdadera para cada mezcla, multiplicando la fracción de cada componente por su densidad verdadera y finalmente sumando estos valores se obtienen una estimación de la densidad verdadera.

El volumen de las tabletas se determinó a partir de las dimensiones de los comprimidos y utilizando la siguiente ecuación:

$$V_{\text{tableta}} = \pi h_e \left(\frac{d^2}{4} + \frac{h_e^2}{3} \right) + \frac{\pi d^2 h_c}{4} \quad (11)$$

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

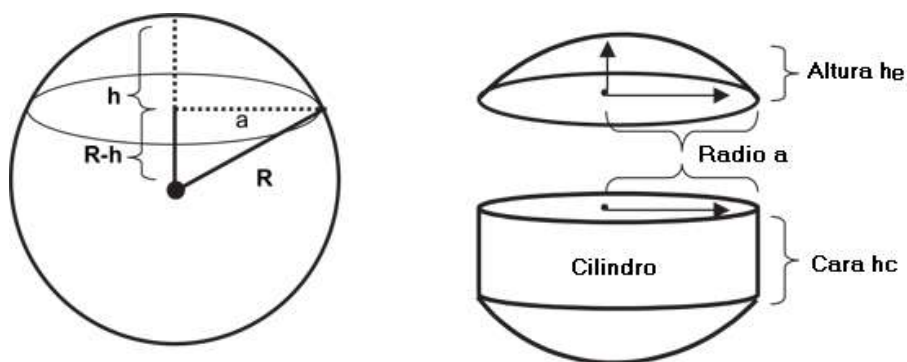


Figura 20. Aproximación geométrica para el cálculo del volumen de tabletas biconvexas [28]

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

$$he = \frac{h_t - h_c}{2} \quad (12)$$

Finalmente al volumen obtenido de la tableta se le relacionó con la masa de la tableta para obtener la aproximación de la densidad verdadera de la tableta según la ecuación 13:

$$\rho_T = \frac{\text{masa de la tableta (g)}}{\text{volumen de la tableta (cm}^3\text{)}} \quad (13)$$

7.3.6 Colección de datos de presión

Tras la compresión de las mezclas se recopilaron los datos de la MTI, utilizando el software EDA con el que se obtiene el valor de la fuerza de compresión de los punzones, el tiempo que dura cada ciclo de compresión y la fuerza de eyección de la tableta así como los ciclos de compresión. Posteriormente los datos fueron tratados con una hoja de cálculo de Microsoft Office Excel para aplicarlos a las ecuaciones de Walker, Kawakita y Heckel.

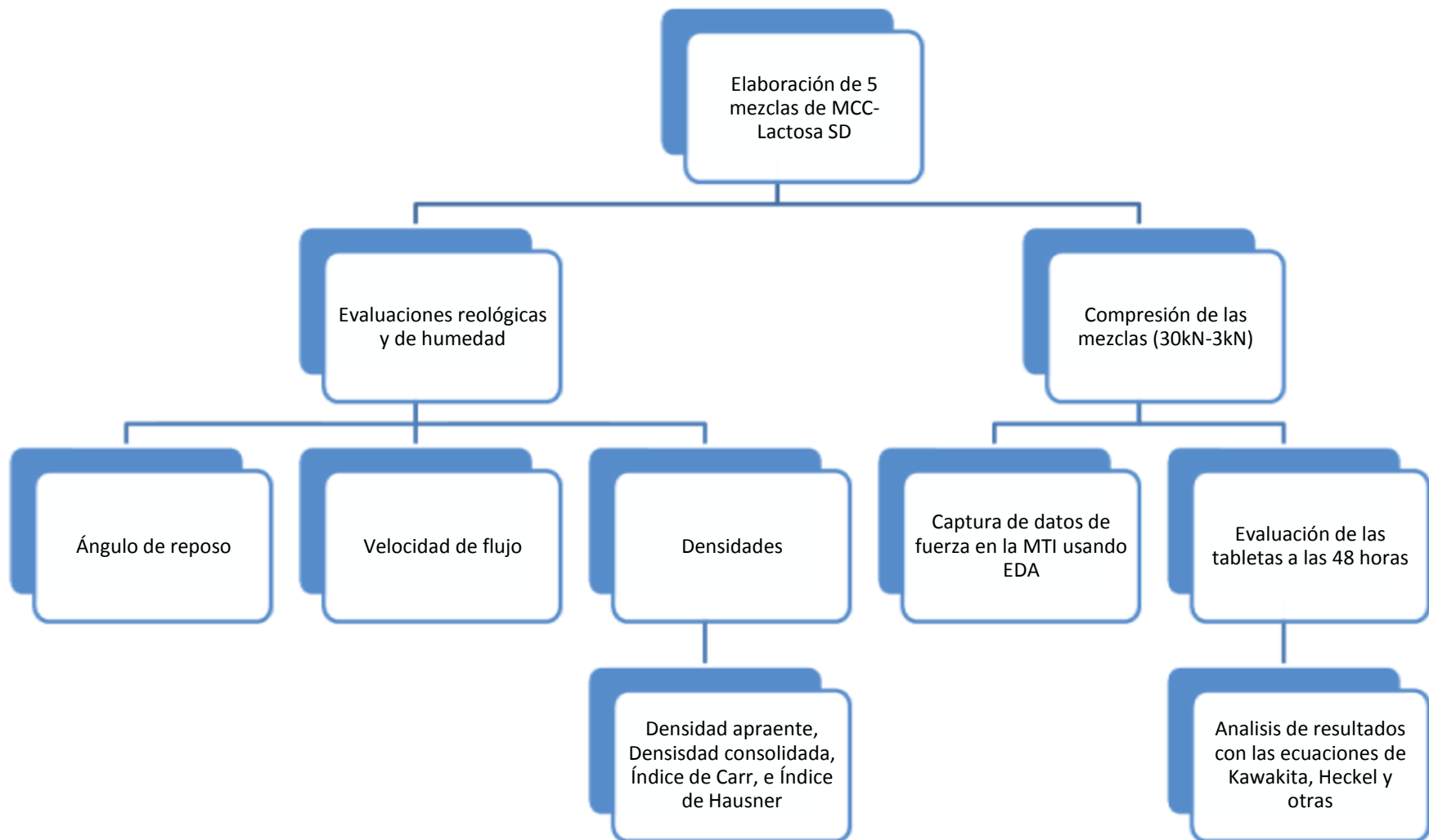


Figura 21. Diagrama general de las actividades realizadas

8 RESULTADOS

8.1 Reología y humedad de los polvos

En la tabla 7 y 8 se muestran los valores promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a las cinco mezclas de polvos. Los valores particulares pueden consultarse en el apéndice A.

Tabla 7. Valores promedio de % de humedad, velocidad de flujo y ángulo de reposo

Mezcla	Contenido de humedad (%)	Velocidad de flujo (g/s)	Ángulo de reposo
M ₁	4.98	2.52	41°
M ₂	3.95	3.44	35°
M ₃	2.78	3.83	35°
M ₄	1.39	4.63	36°
M ₅	0.79	5.30	34°

Para complementar los resultados de la tabla 7, se determinó el contenido de humedad para los diluentes, siendo para el Avicel PH-200 de **5.07%** mientras que el contenido de humedad para la Lactosa SD es de **0.29%**.

Tabla 8. Valores promedio del análisis de densidades para las cinco mezclas.

Mezcla	Densidades (g/cm ³)			I. H.	I. C.
	ρ_a	ρ_c	ρ_v		
M ₁	0.406	0.527	1.577	1.30	23.08
M ₂	0.436	0.545	1.566	1.25	20.07
M ₃	0.493	0.626	1.555	1.27	21.34
M ₄	0.580	0.717	1.566	1.24	19.07
M ₅	0.643	0.794	1.533	1.24	19.00

8.2 Evaluación a los comprimidos

8.2.1 Resistencia a la ruptura

A partir de los valores experimentales se construyeron gráficos de resistencia a la ruptura en función de la fuerza de compresión aplicada.

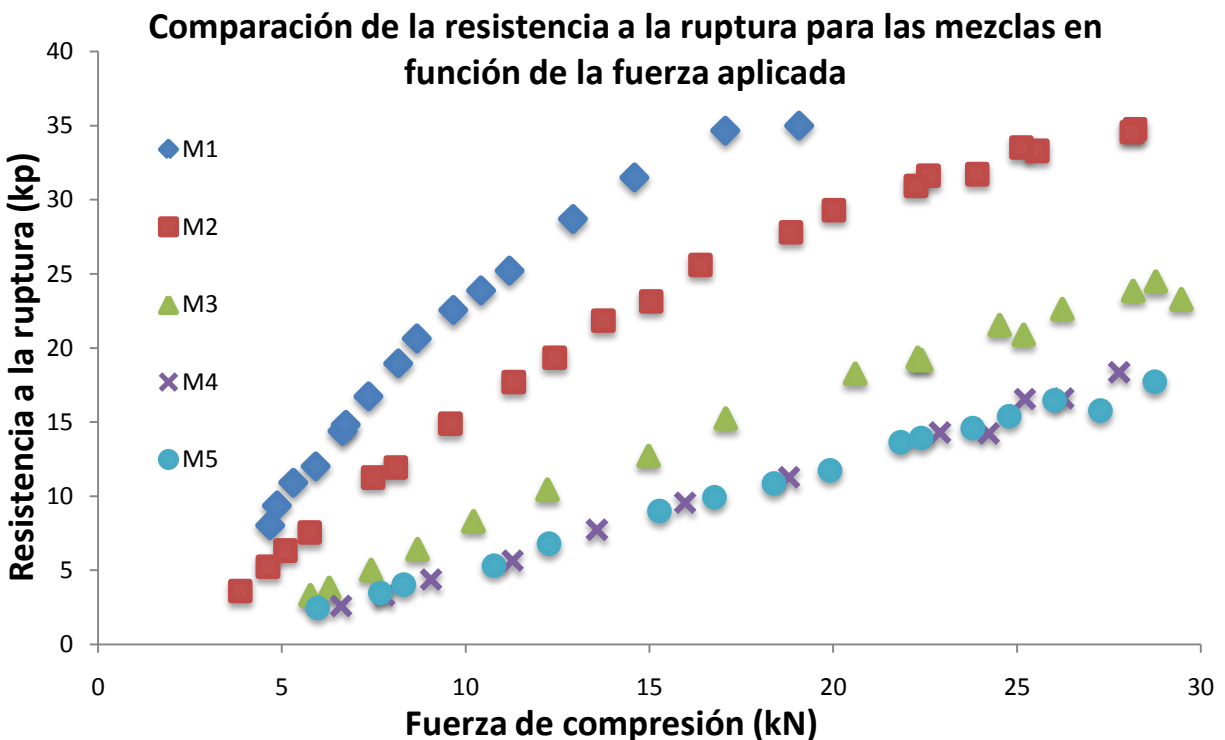


Figura 22. Variación de la resistencia a la ruptura para las cinco mezclas, en función de la fuerza máxima aplicada por el punzón superior

Como lo podemos ver en la figura 22 la fuerza de compresión aplicada no es directamente proporcional a la resistencia a la ruptura para M_1 , M_2 y en menor grado para M_3 , éstas presentan una región lineal que al aumentar la fuerza de compresión forma una curvatura; es decir la respuesta de resistencia a la ruptura es directamente proporcional a la fuerza aplicada solo en determinados intervalos de fuerza, mientras que para M_4 y M_5 si son lineales a todos los valores de fuerza de compresión. Tras observar ese comportamiento se realizó el tratamiento por

mínimos cuadrados a las porciones lineales obteniendo el valor de la pendiente y la ordenada al origen (intercepto).

Tabla 9. Resultados de la región lineal para las mezclas

Mezcla	% de Lactosa SD	Pendiente	Intercepto	r^2
M ₁	0	3.3271	-7.0913	0.9869
M ₂	25	1.7433	-2.4329	0.9959
M ₃	50	0.9757	-1.9995	0.9969
M ₄	75	0.7148	-2.1473	0.9944
M ₅	100	0.6763	-1.5668	0.9945

En cuanto a los coeficientes de determinación se observa que para todos ellos se cuenta con valores ≥ 0.98 que se puede considerar como muy buenos para corresponder a datos experimentales, así los modelos obtenidos tras las regresiones son representativos y hacen buena estimación y predicción de los perfiles de compactación en el intervalo estudiado de la figura 22.

Para mostrar mejor la correlación con los modelos obtenidos y las porciones tomadas se puede observar la figura 23.

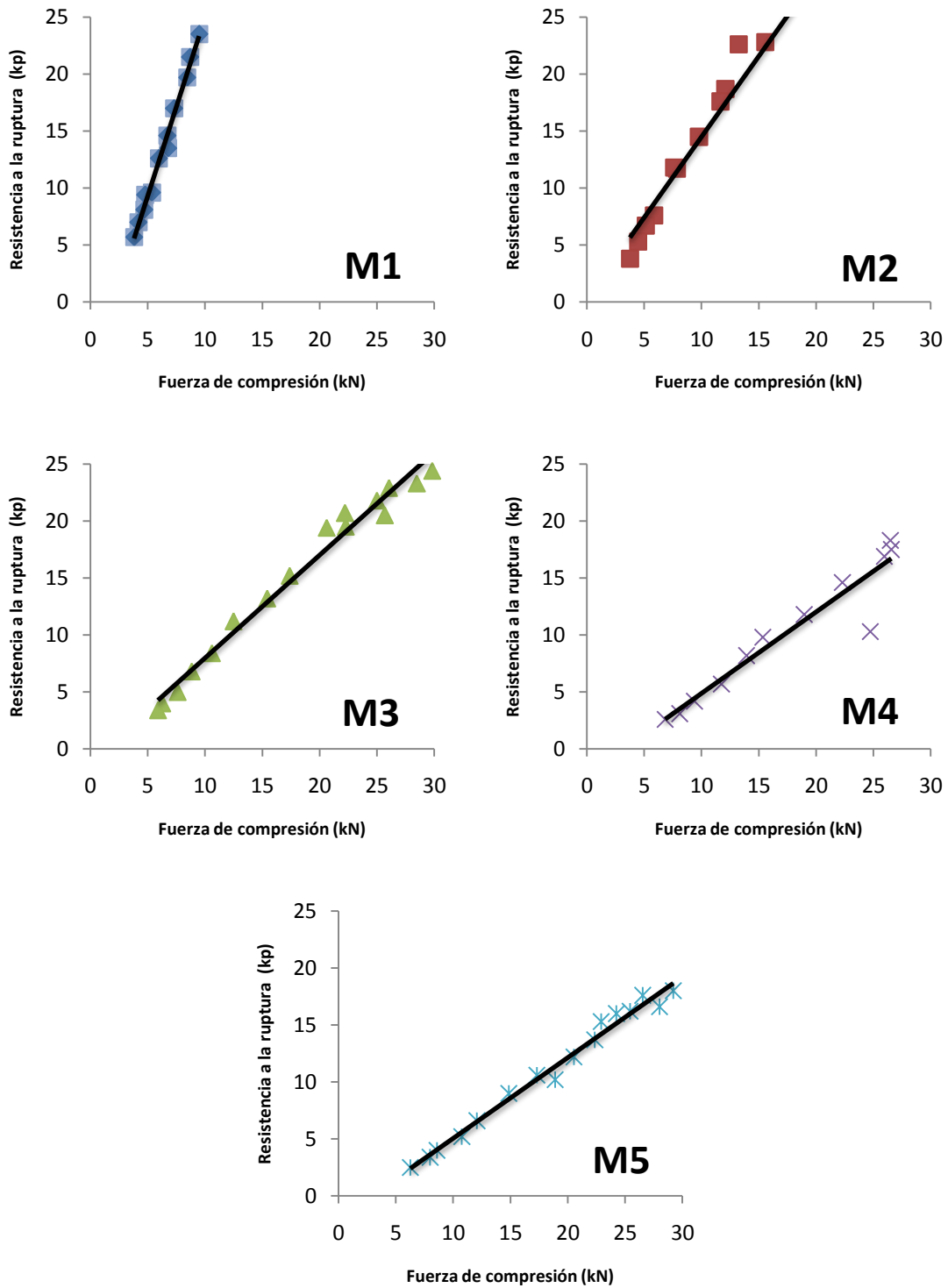


Figura 23. Secciones de los Gráficos de resistencia a la ruptura contra fuerza de compresión tomadas para regresión lineal

8.2.2 Desintegración

Para realizar la prueba de desintegración se procuró formar comprimidos con valores de resistencia a la ruptura cercanos a 11kp. Para realizar adecuadamente la comparación se realizó un análisis estadístico para encontrar, sí es que existen, diferencias significativas que no permitan su comparación, se analizaron los resultados utilizando el Software StatGraphics Plus Versión 5.0 para realizar un análisis lo más completo posible.

Tabla 10. Valores de resistencia a la ruptura de los comprimidos destinados a la prueba de desintegración

	MEZCLA				
	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
Resistencia a la ruptura (kp)	9.6	11.8	11.2	11.8	10.2
	10.9	11.7	10.2	11.5	10.7
	11.0	10.8	10.5	11.3	11.0
	11.5	10.9	10.6	11.3	11.5
	11.6	11.1	10.7	10.5	10.9
\bar{x}	10.92	11.26	10.64	11.28	10.86
σ	0.80	0.46	0.37	0.48	0.47
%CV	7.31	4.10	3.43	4.27	4.35

En la figura 24 el intervalo de confianza calculado para M₃ solo presenta un claro traslape con los intervalos de M₁ y M₅ lo que indica que no existen deferencias importantes entre éstas; pero para los otros dos no es muy claro este traslape.

Intervalos de confianza al 95% de probabilidad

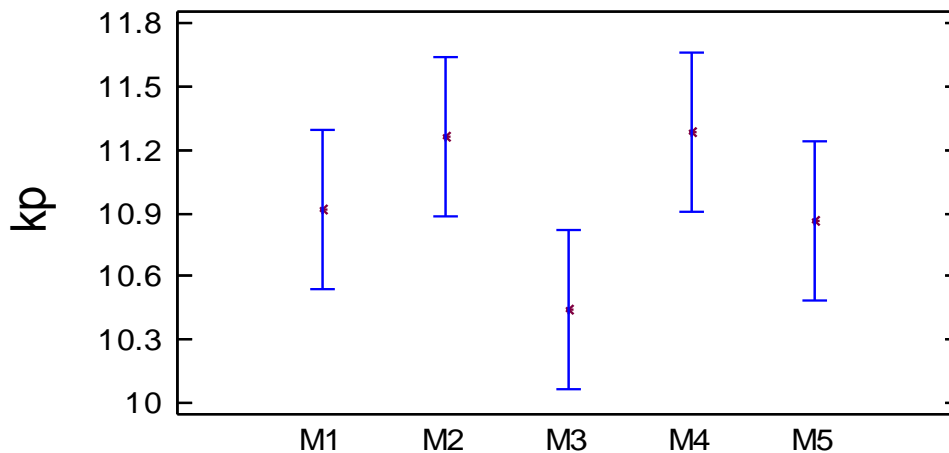


Figura 24. Comparación de la resistencia a la ruptura en función de las mezclas a valores cercanos a 11kp, con 95% de probabilidad

Así que se decidió realizar más pruebas como el análisis de varianza de una vía y la prueba post-hoc de test de rangos.

Tabla 11. Análisis de varianza para los valores de resistencia a la ruptura de las cinco mezclas a valores cercanos a 11kp

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	2.370	4	0.5926	1.80	0.1689
Dentro de los grupos	6.592	20	0.3296		
Total	8.9624	24			

De acuerdo al resultado del análisis de varianza, el valor de la probabilidad es mayor a 0.05, por lo tanto, se concluye que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los comprimidos acuñados para la prueba de desintegración. Con la prueba post-hoc de test de rangos se determinó que no existen diferencias significativas entre las medias, según el método de la Diferencia Honestamente Significativa de Tukey (HSD de Tukey); los resultados completos pueden consultarse en la sección B de los apéndices.

Tras el análisis estadístico se demostró confiabilidad estadística para la comparación de los comprimidos con una significancia del 95% de probabilidad. Al realizar la desintegración con el método pasivo se realizó a temperatura de cuarto, siendo ésta de 23.6-23.9 °C durante todo el ensayo.

Tabla 12. Tiempos de desintegración obtenidos en cada mezcla

Mezcla	% de Lactosa SD	Tiempo de desintegración (s)
M ₁	0	45
M ₂	25	50
M ₃	50	78
M ₄	75	90
M ₅	100	1465

Se tomaron fotografías al término del ensayo para mostrar las diferencias en la desintegración de los comprimidos, que a continuación se muestran.

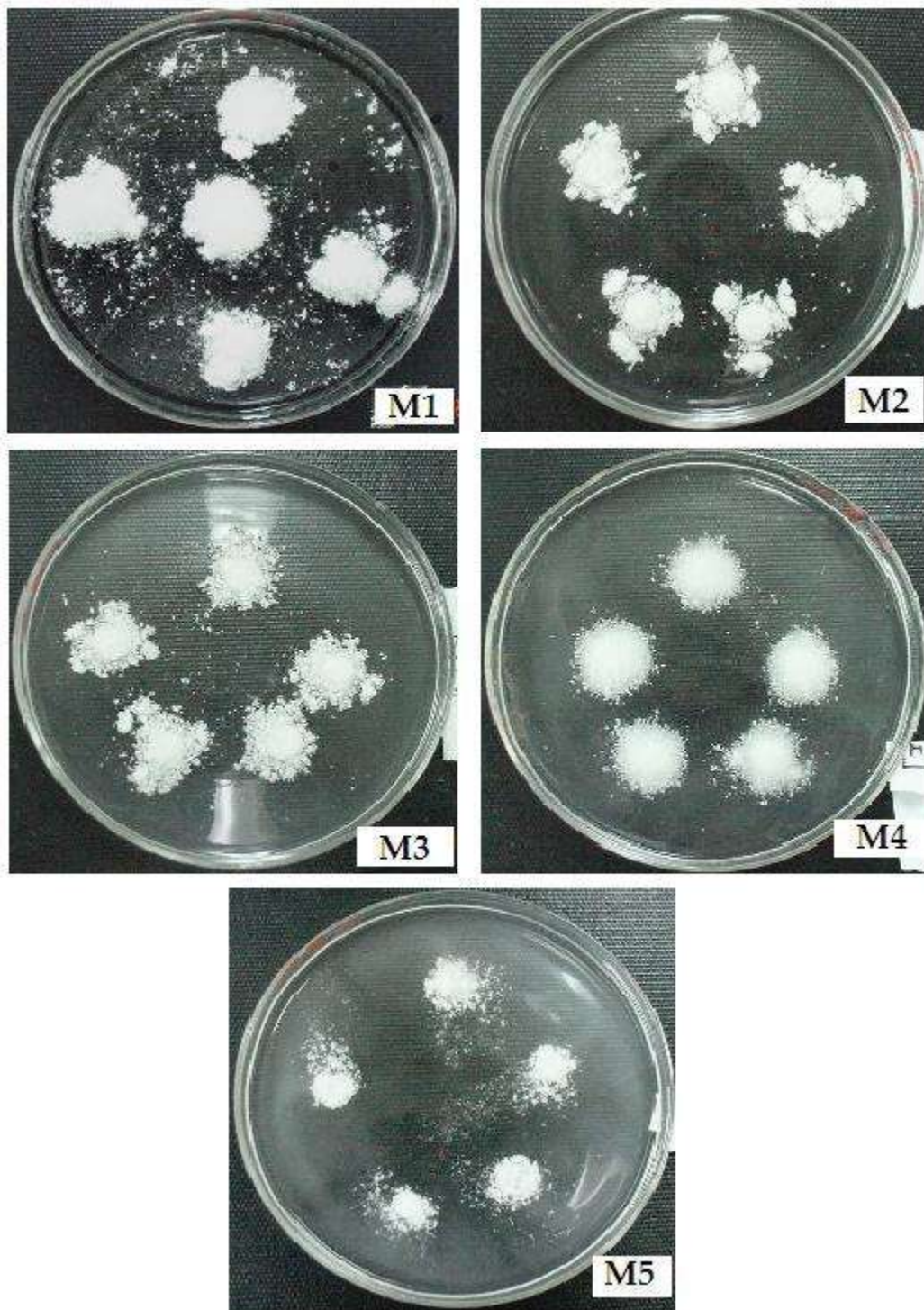


Figura 25. Fotografías al término de la prueba de desintegración

Es evidente que el aumento de Lactosa SD genera comprimidos que no desintegran fácilmente, pero es posible observar que tienen la cualidad de disolver, y también se puede apreciar el gradiente de concentración de la lactosa que forman los comprimidos de M₃ a M₅.

8.3 Aplicación de las ecuaciones de presión-porosidad

Con los datos obtenidos de volumen y densidad es posible aplicar las ecuaciones de presión-porosidad, convirtiendo la fuerza aplicada a presión de compactación; este cálculo se realiza considerando la fuerza aplicada por unidad de área, se relacionó la fuerza aplicada con el área de la cara del punzón ($6.7283 \times 10^{-4} \text{ m}^2$), para facilitar el cálculo de la presión de compactación se decidió encontrar el factor de conversión; encontrándose que al multiplicar por 14.86 a la fuerza de compresión y ésta se encuentra en kN se obtiene la presión de compactación en MPa.

8.3.1 Ecuación de Walker

Los valores del volumen y las presiones aplicadas se pueden consultar en el apéndice C. Se analizaron los segmentos lineales de los gráficos de Walker utilizando el método de mínimos cuadrados obteniéndose para cada gráfico el valor de la pendiente (W) y el intercepto (C) a si como el valor del coeficiente de correlación.

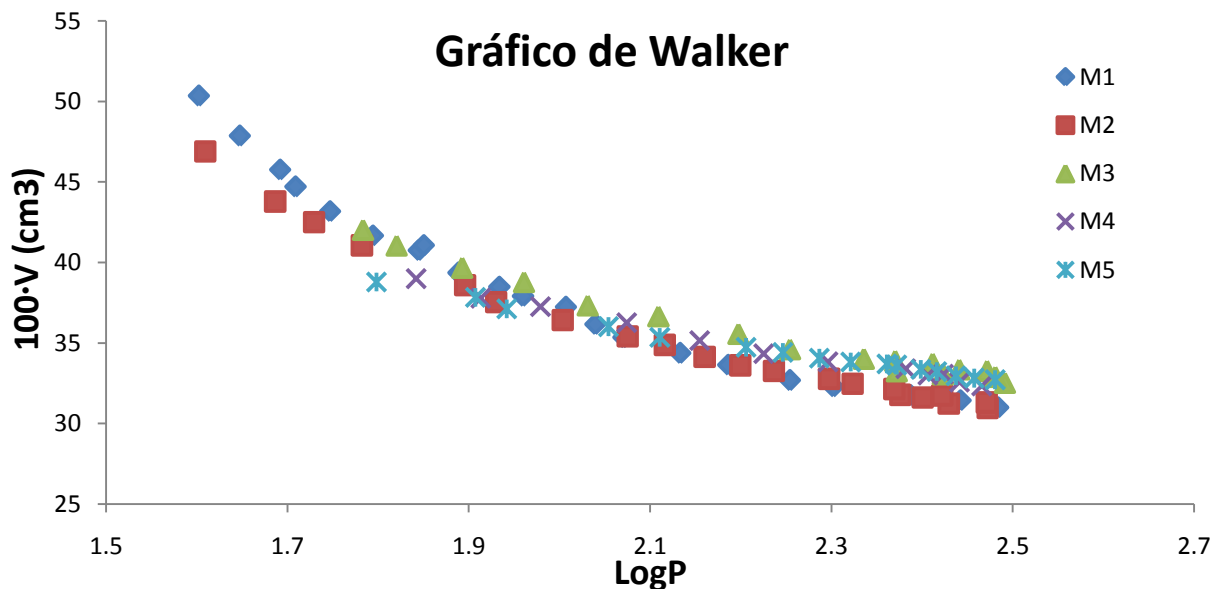


Figura 26. Gráficos de Walker para las cinco mezclas

Tabla 13. Valores de las constantes de la ecuación de Walker

Mezcla	%LACTOSA SD	W	C	r ²
M ₁	0	-29.5159	95.7863	0.9659
M ₂	25	-20.5473	78.2878	0.9690
M ₃	50	-12.3537	63.1381	0.9754
M ₄	75	-10.0650	57.1511	0.9885
M ₅	100	-8.6705	54.0616	0.9880

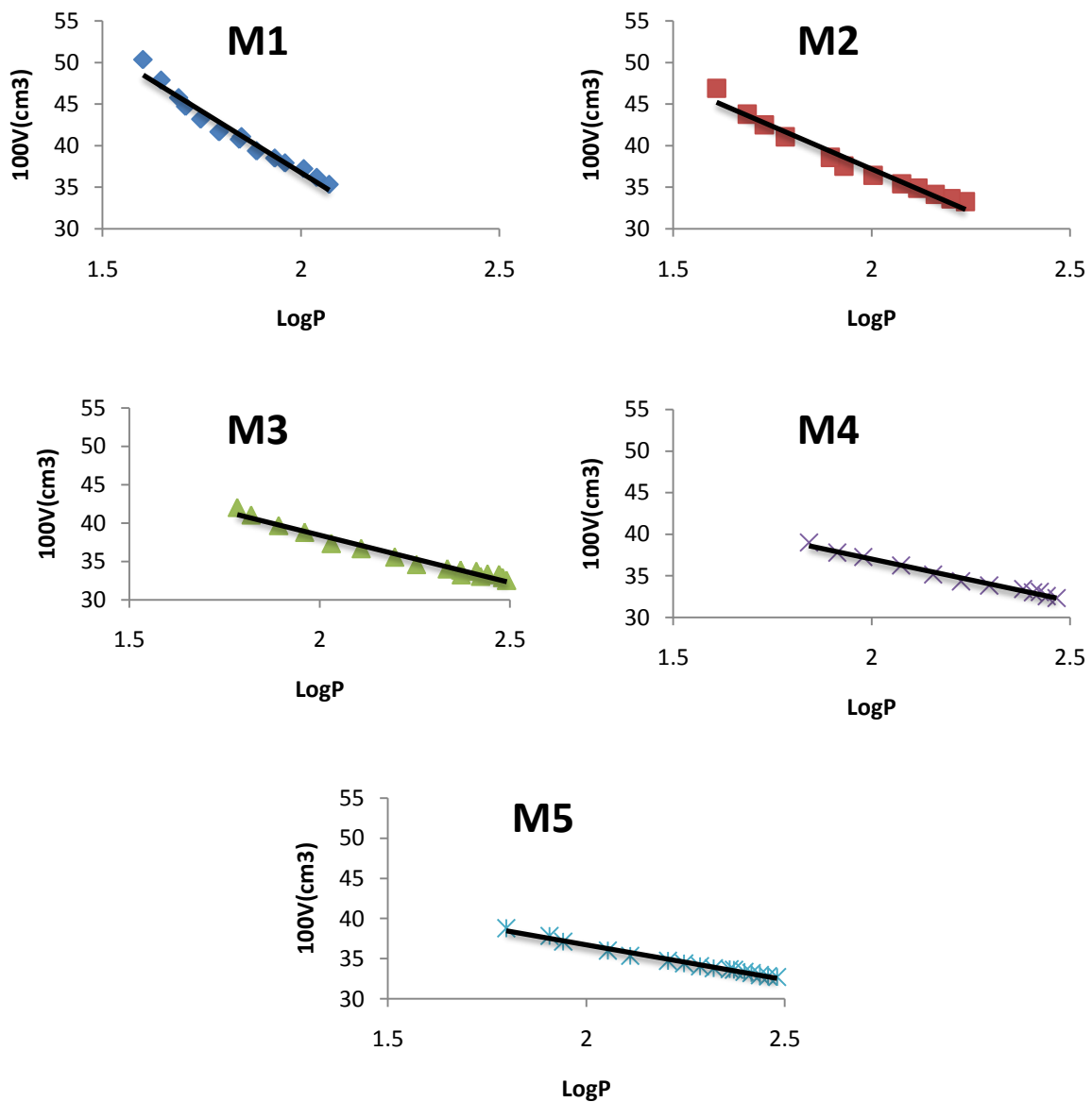


Figura 27. Secciones de los Gráficos de Walker tomadas para regresión lineal

Algunos de los coeficientes de determinación fueron < 0.98 , sin duda la explicación a la repuesta por parte de los modelos propuestos no tiene la mejor estimación; pero sigue siendo buena considerando que se trata de datos completamente experimentales.

8.3.2 Ecuación de Heckel

Al igual que en la sección anterior los valores con los que cada gráfico fue construido pueden ser consultados en el apéndice C, solo se presentan en esta sección los gráficos de Heckel obtenidos para cada mezcla, como puede observarse existe un ligero pero perceptible cambio de las fases I y II, s evidencia como se modifica la respuesta por la adición de Lactosa SD.

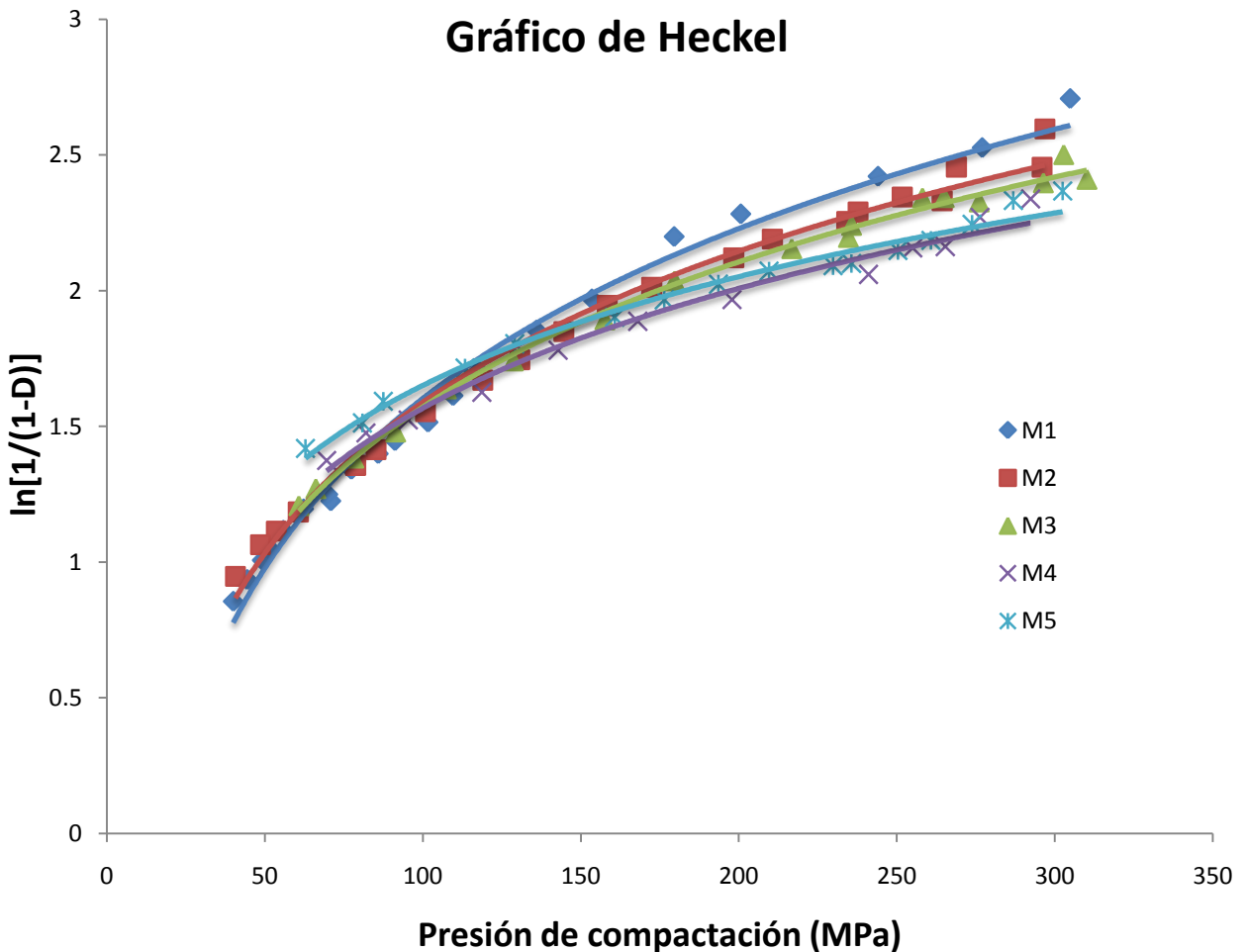


Figura 28. Gráficos de Heckel de las cinco mezclas

Para la obtención de las constantes de Heckel se realizó el tratamiento por mínimos cuadrados de la fase II del gráfico de Heckel, los resultados obtenidos se presentan en la tabla 14.

Tabla 14. Parámetros de Heckel obtenidos para las cinco mezclas

Mezcla	% de Lactosa SD	K_H	P_y	A	r^2
M ₁	0	6.65×10^{-03}	150	0.8260	0.9621
M ₂	25	4.79×10^{-03}	209	1.1357	0.9603
M ₃	50	3.81×10^{-03}	262	1.3646	0.9476
M ₄	75	3.55×10^{-03}	282	1.2615	0.9447
M ₅	100	3.21×10^{-03}	312	1.3749	0.9612

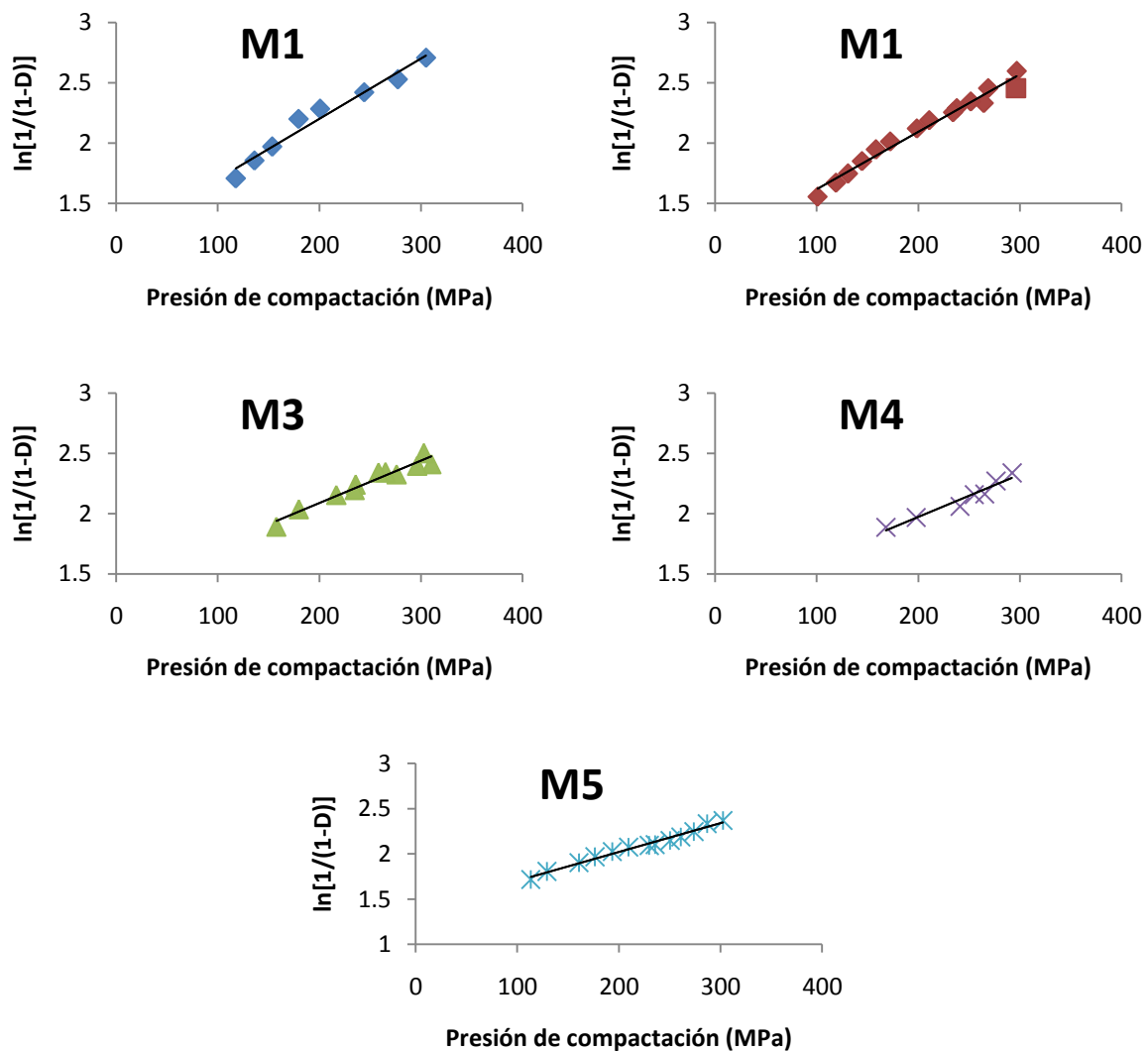


Figura 29. Secciones de los Gráficos de Heckel tomadas para regresión lineal

Podemos ver que la adición de Lactosa SD tiene el efecto de disminuir el valor de K_H y aumenta el valor del P_y que son indicativos del mecanismo de deformación predominante. Para los modelos obtenidos para Heckel se obtuvieron los coeficientes de determinación más bajos llegando a ser para dos de ellos <0.95 , aun cuando pueda sonar como una muy mala correlación no se puede descalificar estos modelos sin antes mencionar que se encuentra reportado que aún ante pequeños errores sistemáticos es posible tener variaciones de la respuesta importantes ^[17] esto porque al utilizar una escala logarítmica y por la naturaleza de la ecuación de Heckel genera variaciones de este tipo, sin embargo a pesar de esta aparente desventaja sigue siendo una maneras muy aceptable de estudiar la compactabilidad. Aún tratándose de investigaciones de con mayores recursos que esta tesis se puede ver que es muy complicado obtener $r^2 > 0.98$ ^[1, 2,15-21,24]. Así que pese a parecer muy bajos los valores de r^2 un valor ≥ 0.91 se puede considerar como aceptable para el caso de Heckel tras consultar en las referencias.

8.3.3 Ecuación de Kawakita

Tras el tratamiento de resultados según la ecuación de Kawakita se obtuvieron los siguientes gráficos.

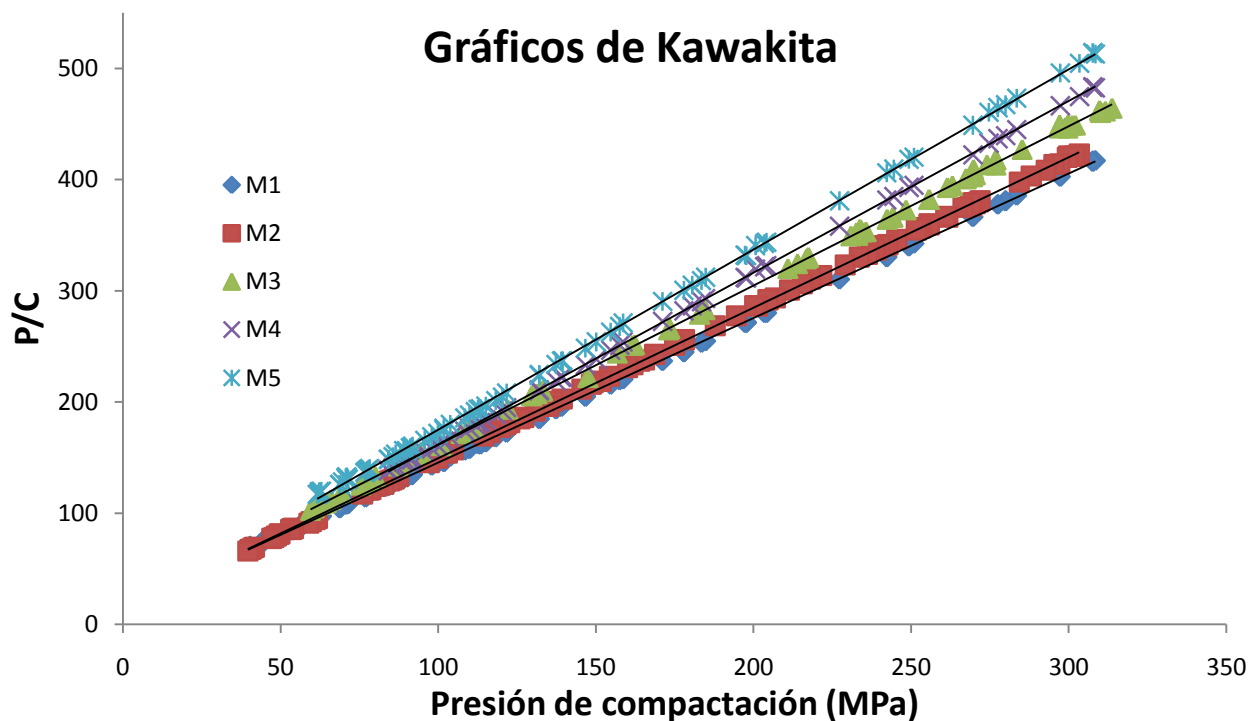


Figura 30. Gráficos de Kawakita para las cinco mezclas

De igual manera que con los datos pasados, se pueden observar el tratamiento más detallado en el apéndice C. En los gráficos de Kawakita podemos observar que la adición de Lactosa incrementa la el valor de la pendiente. De igual manera se siguió el mismo método para evaluar las rectas obtenidas

Tabla 15. Constantes de Kawakita obtenidas para las cinco mezclas

Mezcla	% de Lactosa	Pendiente	A	Intercepto	b	r²
M ₁	0	1.2992	0.7697	15.5738	0.0834	0.9999
M ₂	25	1.3532	0.7390	14.0405	0.0964	0.9999
M ₃	50	1.4332	0.6977	17.9670	0.0798	0.9998
M ₄	75	1.4910	0.6707	19.3362	0.0771	0.9996
M ₅	100	1.6204	0.6171	12.9298	0.1253	0.9997

Podemos ver que la constante a disminuye su valor al aumentar la proporción de Lactosa SD y que la constante b aumenta su valor. Para el caso de Kawakita los coeficientes de determinación fueron para todos los casos >0.98 , de manera contraía a Heckel la ecuación de Kawakita tiene una excelente ajuste a modelos lineales, y al hacer la misma revisión en las referencia que para el caso de Heckel se puede decir que una $r^2 < 0.98$ presenta una muy mala explicación de la respuesta por parte del modelo propuesto. Como podemos ver todos los modelos encontrados para la ecuación de Kawakita tienen buenas predicciones en la respuesta.

8.4 Perfiles de compresión

De los datos obtenidos por modulo de instrumentación, se tomó el de cada ABC de los comprimidos destinados para la prueba de desintegración, el valor de ABC tiene un significado físico, este valor es la fuerza total aplicada durante el ciclo de compresión. Como ya se mencionó es posible comparar estos resultados de resistencia a la ruptura con un respaldo estadístico, y ya que el valor de la fuerza se encuentra en el rango donde es directamente proporcional a la resistencia la ruptura, es posible comparar las ABC con el mismo respaldo estadístico.

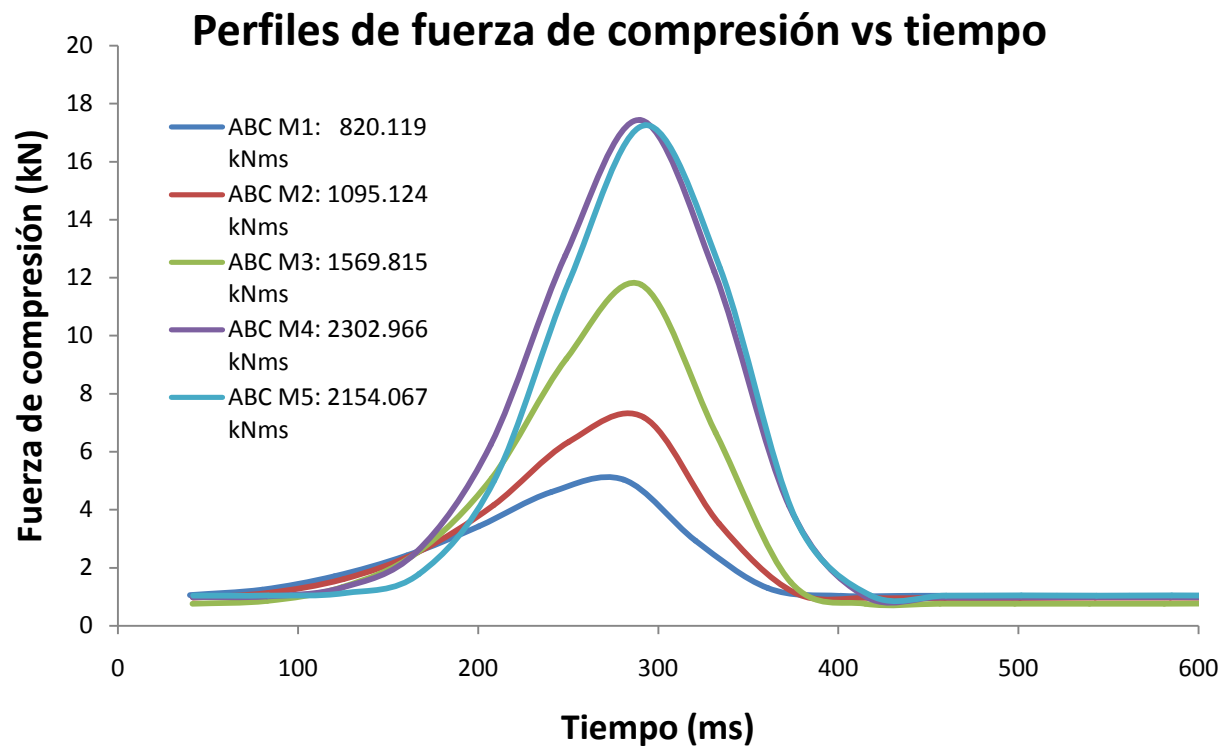


Figura 31.Perfiles de fuerza de compresión vs tiempo para las cinco mezclas

El ABC aumenta según la proporción de Lactosa en casi todos los casos, esto es indicativo de que la fuerza necesaria para formar comprimidos de características similares se ve afectado por la adición de la Lactosa SD, pero el aumento del ABC no tiene la tendencia a aumentar después de la M_4 , incluso se puede ver que disminuye el valor de ABC.

Tabla 16. Datos de ABC de las cinco formulaciones

Mezcla	% de Lactosa	ABC (kNms)
M_1	0	883.917
M_2	25	1095.124
M_3	50	1569.815
M_4	75	2302.966
M_5	100	2154.067

9 DISCUSIÓN

Los contenidos de humedad de las mezclas de polvos no sobrepasó el 5% en ninguno de los casos, mientras que los diluentes-aglutinantes se mantuvieron dentro de las especificaciones señalados en la Farmacopea Europea 4ª edición (<6% para MCC y <1% para Lactosa SD), así que el contenido de humedad no es un factor que modifique los resultados obtenidos. En general, las mezclas y los diluentes-aglutinantes presentaron un porcentaje de humedad adecuado.

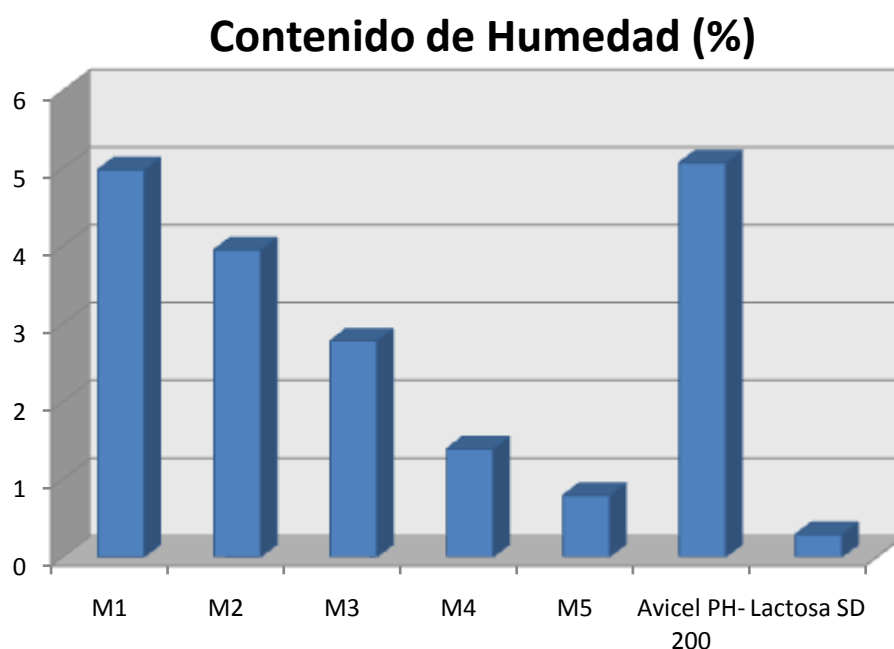


Figura 32. Cantidad porcentual de humedad en las mezclas y los diluentes-aglutinantes

En cuanto a la velocidad de flujo y ángulo de reposo, se observó que el aumento de Lactosa SD en la formulación favorece las propiedades de flujo en las mezclas, esto sin duda es debido a que la Lactosa SD al poseer un muy alto grado de esfericidad cómo se observa la figura 4; tiene una baja fricción interparticular favoreciendo el flujo de los polvos.

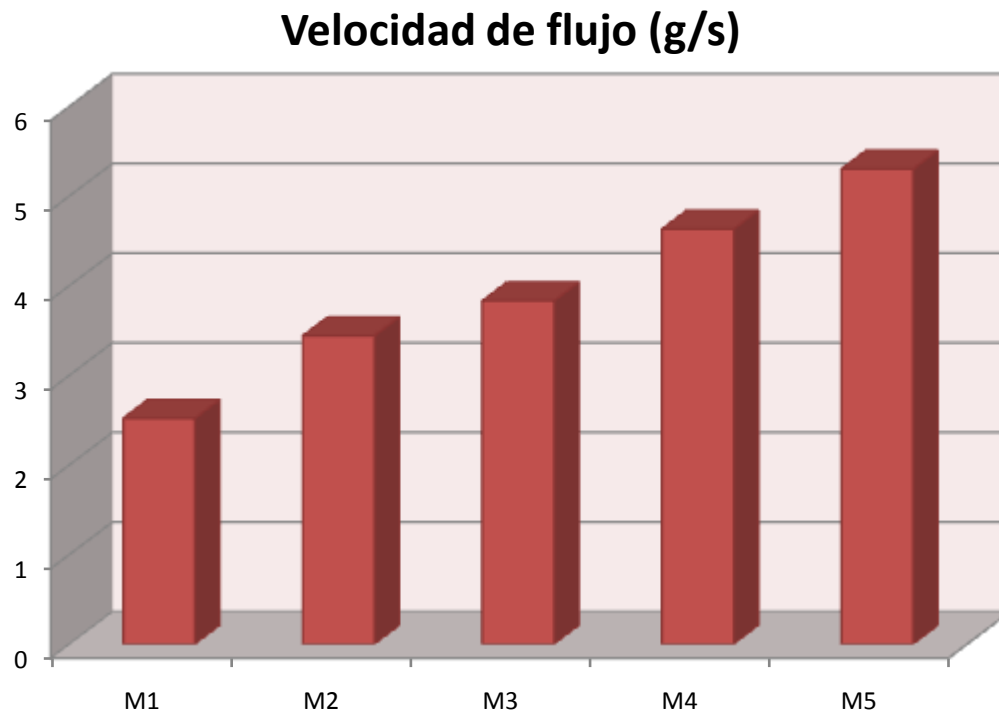


Figura 33. La velocidad de flujo se favoreció al incrementar el contenido de lactosa en las formulaciones

Los ángulos de reposo fueron en su mayoría de fluidez regular, mientras que los valores de I.H. calificaron con flujo pobre a regular a las mezclas, los valores de I.C. indican que la compresibilidad de las mezclas es regular para la mayoría de ellas ^[31].

Tabla 17. Evaluación de los valores de I.H y el I.C.

Mezcla	I.H.	I.C.
M ₁	Pobre	Pobre
M ₂	Regular	Regular
M ₃	Pobre	Regular
M ₄	Regular	Regular
M ₅	Regular	Regular

El I.H. es un valor indicativo de la fricción interparticular, cuando los valores son cercanos a la unidad indican que el material presenta buena fluidez, y por el contrario altos valores indican cohesión interparticular la cual reduce las propiedades de flujo, así que las

mezclas e acuerdo con este criterio tienen cierto grado de cohesión que puede afectar su fluidez. Con el I. C. se evalúa la tendencia del polvo a modificar su densidad y/o volumen bajo el efecto de asentamientos o una serie de estos, es decir de reducir su volumen por la acción de una fuerza, por lo que las mezclas de los polvos tienen regular compresibilidad según el I.C. Sin embargo la experimentación se realizó sin ninguna complicación causada o relacionada al la fluidez de las mezclas.

En cuanto a la variación de la resistencia a la ruptura por efecto de la proporción de Lactosa SD se decidió que para tener una mejor apreciación del cambio de esta respuesta se construyera un gráfico con los valores de las pendientes en función de la proporción de Lactosa SD utilizada.

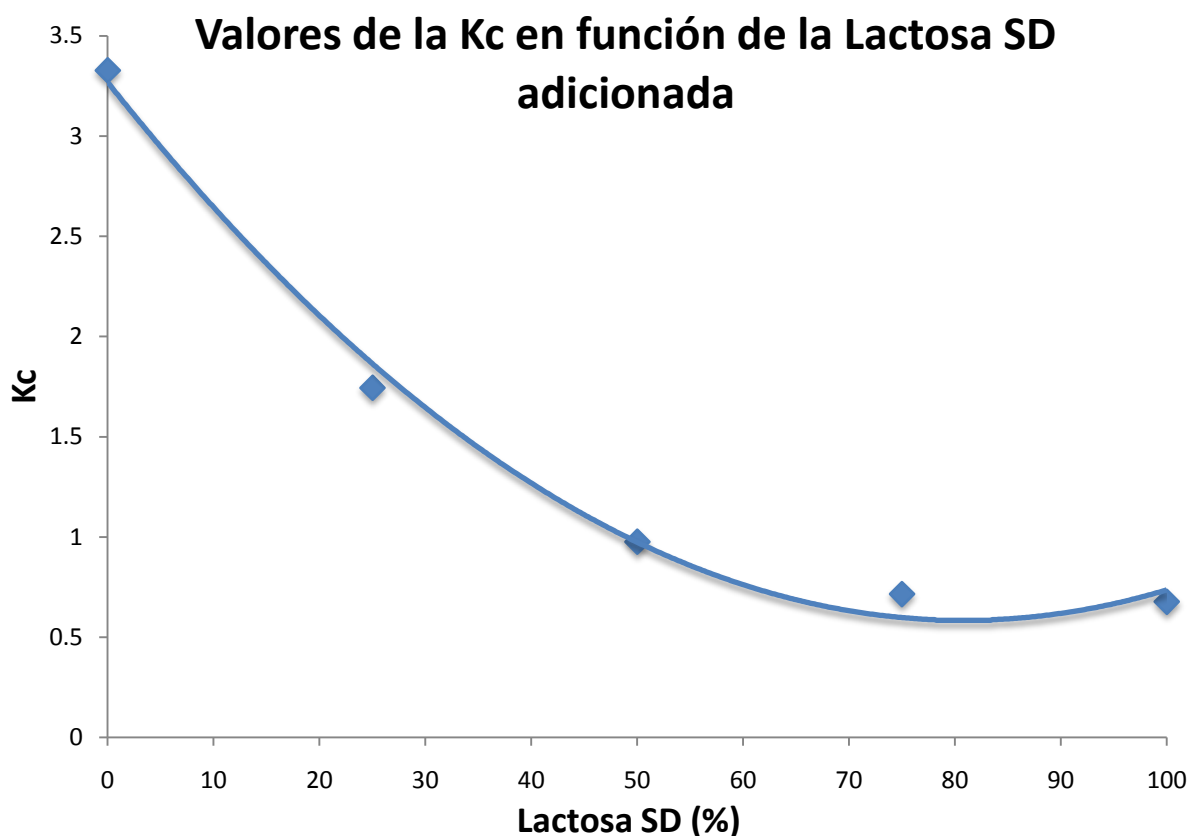


Figura 34. Gráfico de la variación de la pendiente en función del % de Lactosa SD adicionado a la formulación

Las figuras 22 y 34 son perfiles de compactabilidad, y recordando que la compactabilidad está definida como la capacidad de un material para formar un compacto: lo que implica que entre menos energía requiera un material para formar un compacto, tendrá mejores propiedades de compactabilidad. La pendiente como es bien sabido es constante para una función dada, pero también es la razón de cambio de esta función, y es representativa en cada función, en este caso la pendiente puede ser considerada como una constante de compactabilidad (K_c) en cada mezcla.

Por este motivo se graficó la pendientes obtenidas para cada mezcla en función de la cantidad de Lactosa SD, y como puede observarse en la figura 34 no presenta comportamiento lineal, con esto se puede evidenciar el nivel de complejidad que muestra el sistema. La figura 34 nos indica que la compactabilidad se reduce con la adición de Lactosa SD, esta disminución en la compactabilidad tiene un decaimiento exponencial, los resultados obtenidos fueron tratados con el software StatGraphics Plus Versión 5.0 para obtener un modelo de predicción de la compactabilidad obteniéndose:

$$\ln K_c = 1.02Av - 0.61L \quad (14)$$

De donde $\ln K_c$ es el logaritmo natural de la constante de compactabilidad, Av es la fracción de Avicel PH-200 y L la fracción de Lactosa SD adicionada, el modelo tiene un 91.65 % de la predicción de la respuesta que resulta adecuado para este tipo de estudios, y una probabilidad de 0.0108 al 95% de confianza.

La pérdida de compactabilidad se puede explicar recordando las características de deformación de los materiales empleados, cuando los materiales tienen preferencia a fragmentar tienen como una de sus características el requerir fuerzas de compresión mayores que los materiales que deforman por mecanismo plástico; esta fuerza excedente es utilizada en gran parte para fracturar las estructuras cristalinas y formar un compacto; así que aumentar Lactosa SD en la formulación, tiene como consecuencia inherente incrementar la fuerza de compresión para formar compactos de características deseadas.

Recordemos que el tiempo de desintegración es considerado como aquel tiempo necesario para que las tabletas disgreguen en gránulos o partículas de polvo, sin que esto implique la disolución. El tiempo de desintegración en los comprimidos disminuyó al incrementar la proporción de Lactosa SD en la formulación, esto evidenció que la Lactosa SD *per se* forma comprimidos con muy pobres propiedades desintegrantes (M₅). Por el contrario el Avicel PH-200 logró aún a bajo porcentaje (25%) formar comprimidos desintegrantes; aunque sin presentar disolución aparente. Aún cuando la Lactosa SD logra disolverse en el medio, prolongó a más de 20 minutos su completa desintegración; es evidente que para formulaciones con alta proporción de Lactosa es necesario el uso de desintegrantes muy efectivos para no comprometer la desintegración de las tabletas.

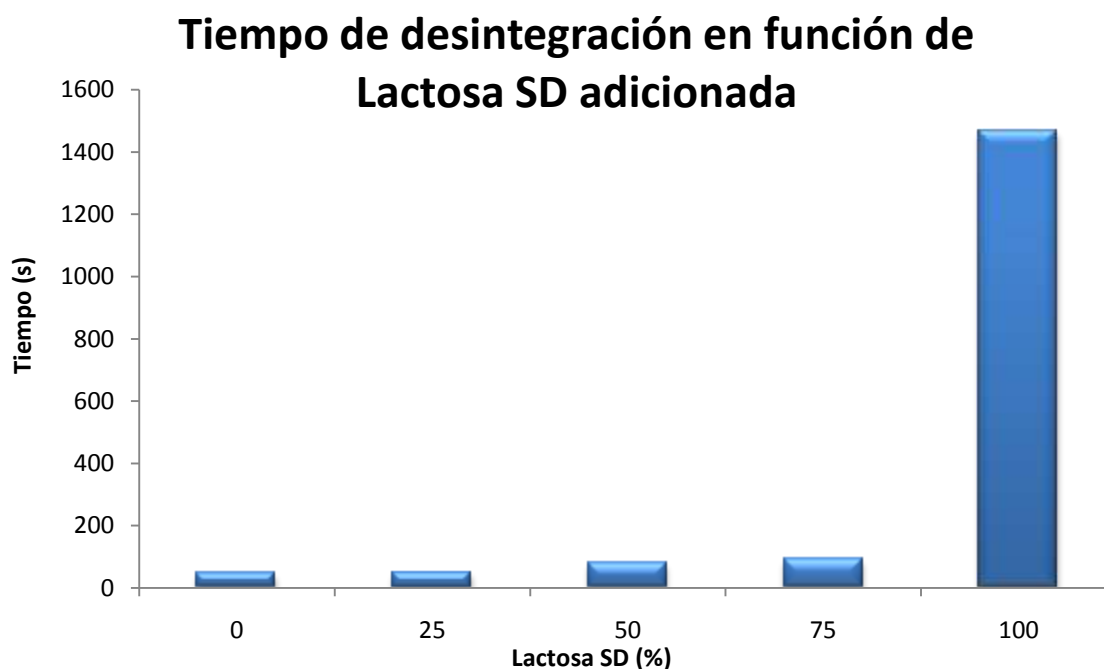


Figura 35. Gráfico de desintegración en función de su contenido en % de Lactosa SD

El aumento tan dramático en el tiempo de desintegración para el último punto de la figura 35 es un aspecto no deseado en los comprimidos considerados como de rápida liberación, debido a que dificulta la liberación de cualquier PA, así que es más que evidente las complicaciones que representa el formular únicamente con Lactosa SD como único diluyente-aglutinante.

En la figura 36 vemos la variación de la constante de Walker (W) por efecto de la adición de Lactosa SD en la formulación, la constante W es considerada como una medición de la compresibilidad, podemos ver que la compresibilidad del sistema disminuye, ya que el aumento en W indica que el material requiere de un mayor estrés para reducir su volumen, recordando que la compresibilidad es la capacidad de un material a disminuir su volumen por efecto de una fuerza de compresión, como se puede apreciar en la figura 36. La ecuación que describe esta función es del tipo cuadrático, esto es debido a que los materiales presentan interacción, es decir que al estar en contacto íntimo sus características se combinan, en función de la proporción, la interacción se vio también en las otras ecuaciones, como más adelante se tratara. El coeficiente de determinación para la respuesta de W fue superior al 0.98, lo cual muestra de que el modelo que se plantea tiene buena predicción de la respuesta.

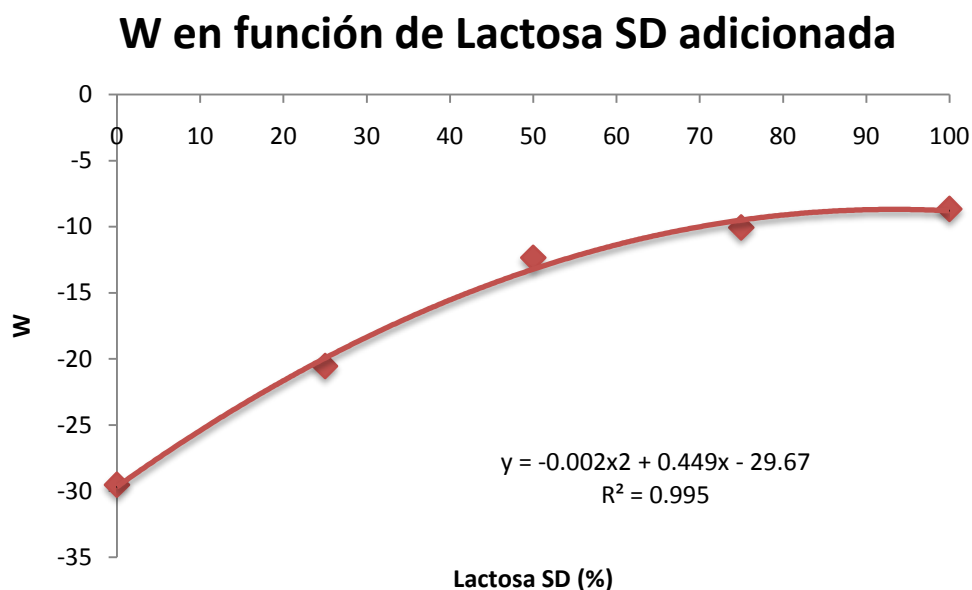


Figura 36. Gráfico de la variación de la W en función del % de Lactosa SD adicionado a la formulación

Tras la determinación de los parámetros asociados a la ecuación de Heckel se observó que el sistema perdió sus propiedades de plasticidad debido al incremento en la proporción de Lactosa en la formulación, así como se ha venido haciendo, las constantes en este caso K_H y P_y fueron graficadas en función del por ciento de Lactosa SD adicionada a la formulación, como puede verse en las figuras 37 y 38.

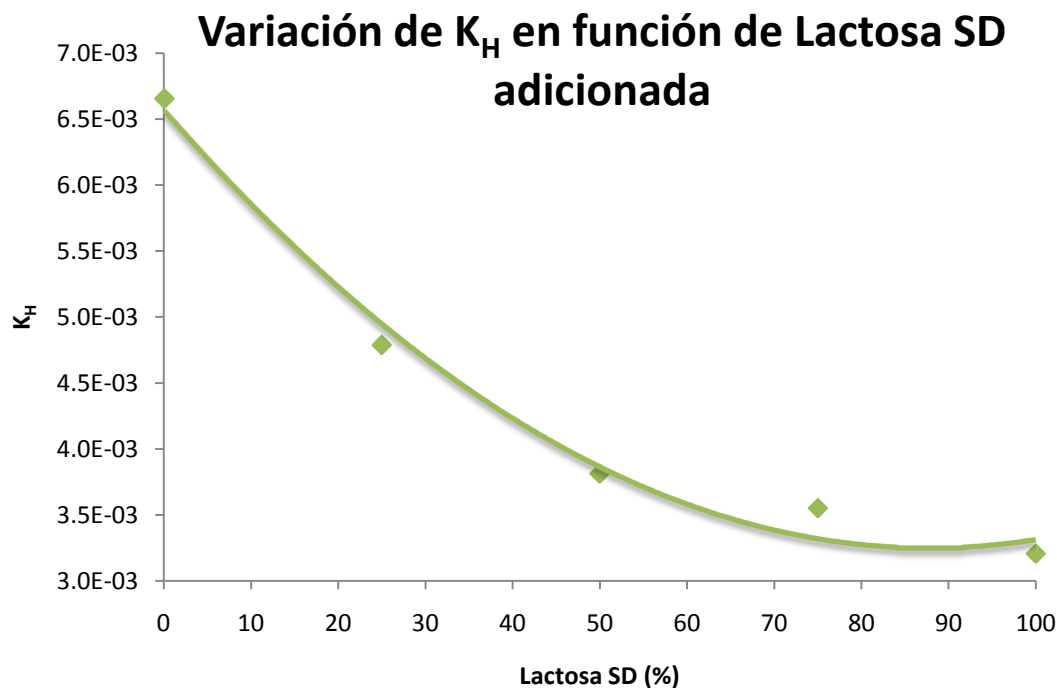


Figura 37. Seguimiento de K_H en función del por ciento de lactosa adicionado a la formulación

Como lo sabemos un descenso en el valor de K_H es indicativo de que el sistema manifiesta una transición hacia el mecanismo de fragmentación, como se esperaba la adición de Lactosa trajo consigo el abatimiento de la constante K_H , los valores que se obtuvieron fueron tratados de la misma manera que K_c para obtener un modelo de predicción, el cual fue:

$$\ln K_H = -5.02Av - 5.73L - 0.70(Av \cdot L) \quad (15)$$

De donde $\ln K_H$ es el logaritmo natural de la constante de Heckel, Av es la fracción de Avicel PH-200 y L la fracción de Lactosa SD adicionada, el modelo presentó un 98.54 % de explicación de la respuesta con una probabilidad menor al 0.05, al 95% de confianza, así que el modelo presentado tiene una buena explicación de la respuesta de acuerdo a su coeficiente de determinación.

Otro gráfico que se obtuvo del análisis de Heckel fue el de P_y , que como se ha explicado es obtenido del recíproco de K_H , así que al obtener y graficar P_y vs Lactosa adicionada se obtuvo la imagen especular de la figura 37. Ambos gráficos nos dejan ver que la adición de Lactosa SD modifica el mecanismo de deformación, como se señaló en el marco teórico, el mecanismo de deformación del Avicel PH-200 (Celulosa Microcristalina) es por deformación plástica.

El valor de P_y es indicativo de la cantidad de estrés necesaria para que un material muestre deformación plástica, y como se esperaba cuando solo se tiene Avicel PH-200, el estrés requerido es muy bajo, esto se manifiesta en buenas propiedades de compactabilidad y en un mecanismo de deformación del tipo plástico preferentemente; pero al aumentar la proporción de Lactosa SD en la formulación disminuye la compactabilidad; y el valor de P_y aumenta, esto implica que el estrés al que debe ser sometido el material para que deforme plásticamente es mayor, esto sucede hasta que el material termina por requerir un muy alto estrés sin conseguir deformar plásticamente, pero termina mostrando una preferencia hacia la deformación por fragmentación, ya que el umbral de estrés para generar una deformación plástica requiere de mucha energía, al ser muy alta la energía necesaria para que un material con elevado valor de P_y tenga una deformación plástica, el sistema utiliza esa energía para fracturar, manifestando una deformación por fragmentación.

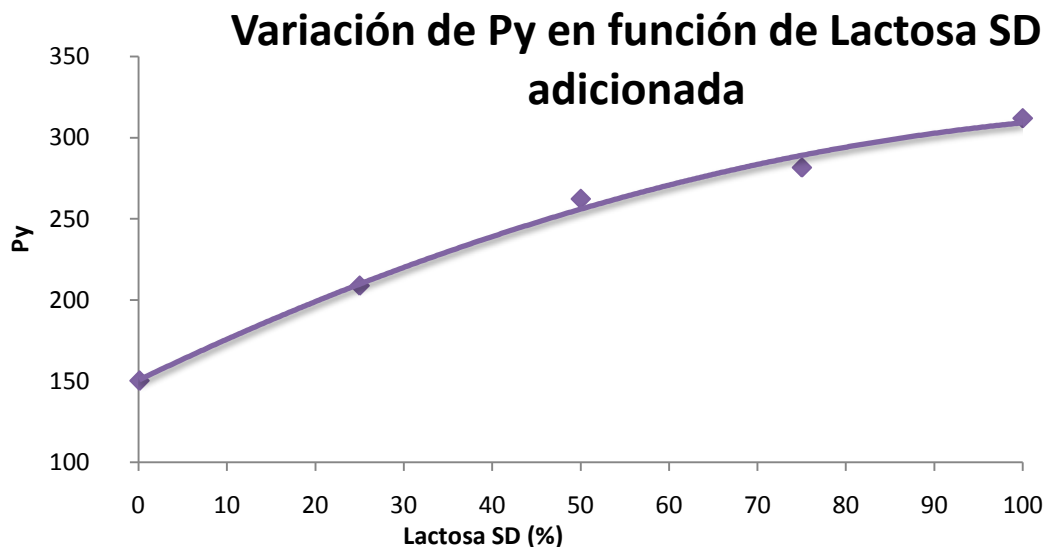


Figura 38. Seguimiento de P_y en función del por ciento de lactosa adicionado a la formulación

Para la constante a de Kawakita se observó que la respuesta en función del por ciento de Lactosa SD adicionada, que a simple vista puede parecer del tipo lineal, pero al ser tratado con StatGraphics fue identificado un modelo matemático cuadrático:

$$a = 0.84Av + 1.33L + 0.83(Av \cdot L) \quad (16)$$

Como se ha señalado Av es la fracción de Avicel PH-200 y L es la proporción en fracción de la Lactosa SD en la formulación, la ecuación 16 es una función cuadrática, que implica una interacción entre los diluentes-aglutinantes.

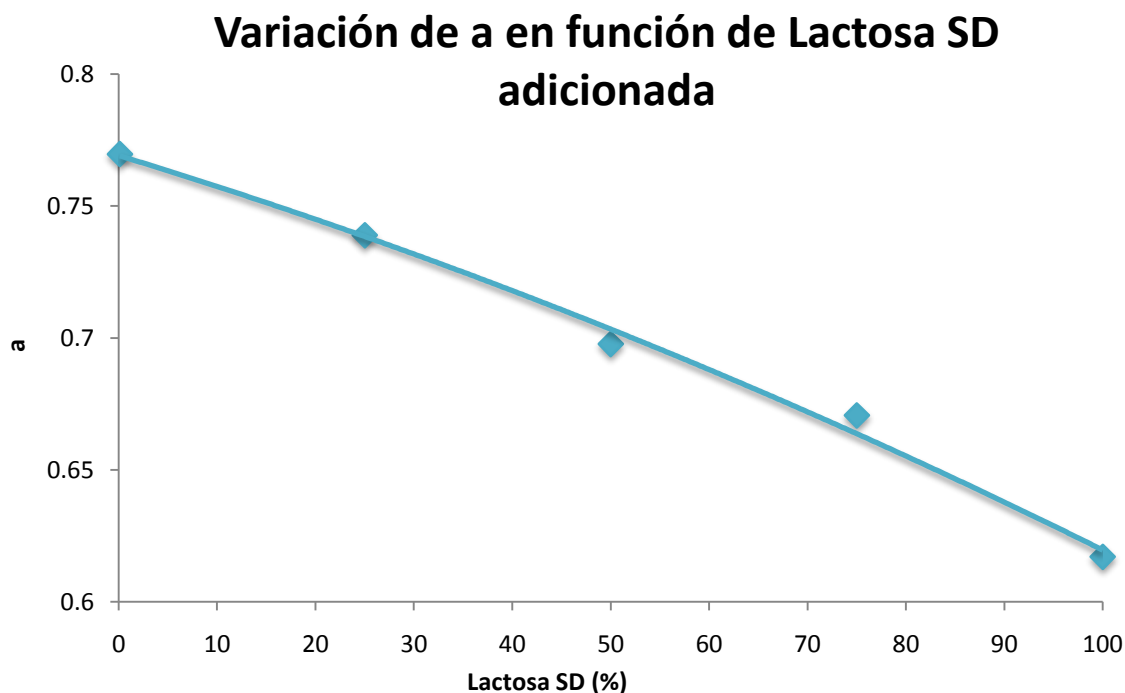


Figura 39. Constante a de Kawakita en función del por ciento de Lactosa SD adicionada

La constante a es indicativa de la reducción de volumen, también se le puede interpretar como un índice de compresibilidad del polvo, los valores de a junto con la figura 37 mostraron la alta capacidad de compresibilidad del Avicel PH-200 comparado con la de la Lactosa SD, y como la adición de Lactosa SD, disminuye la compactabilidad.

Mientras que el valor de la constante b es considerada como un valor inverso al de P_y es decir da información semejante al de K_H , sobre el mecanismo de consolidación, el valor de b aumentó tras la adición de Lactosa SD, al igual que los parámetros asociados a la ecuación de Heckel esta constata ratificó el hecho de que al adicionar Lactosa SD en la formulación el mecanismo de deformación se torna al mecanismo de fragmentación.

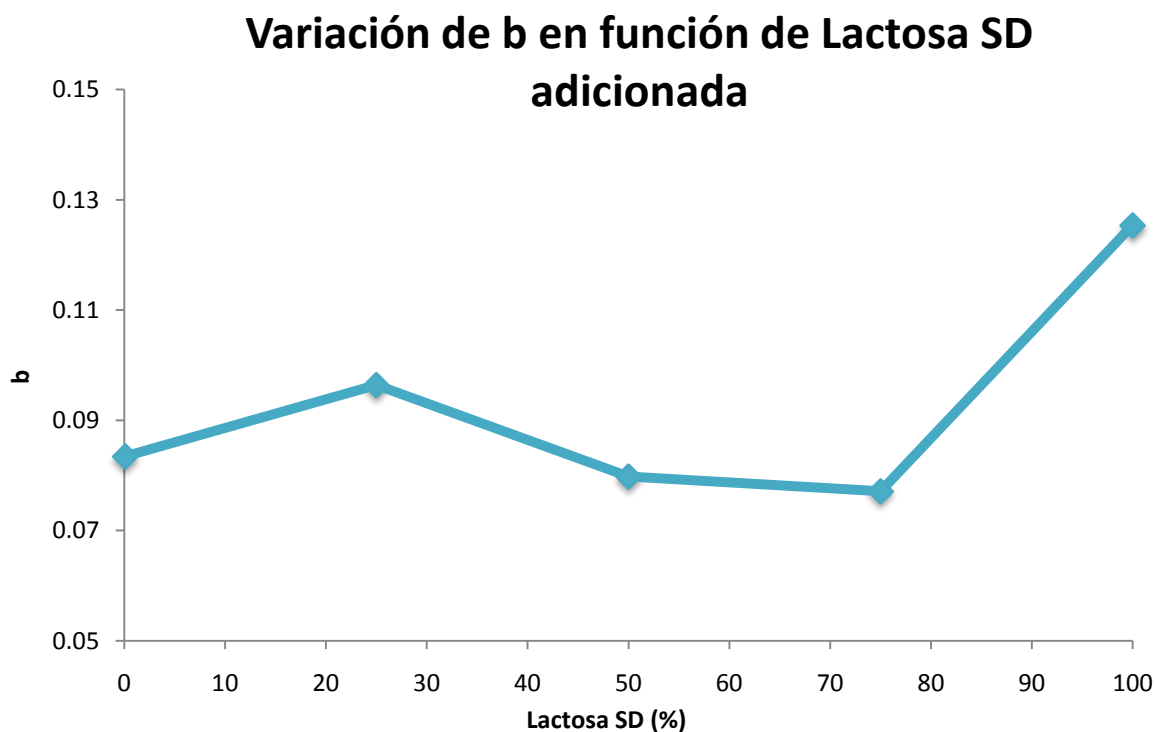


Figura 40. Contante b de Kawakita en función del por ciento de Lactosa SD adicionada

Se puede observar que de manera general el comportamiento de la compactabilidad en las mezclas fue disminuyendo al incrementar la proporción de la lactosa, como se ha señalado con las otras ecuaciones y gráficas, aunque se ha reportado que el valor de b no tiene siempre una buena correlación con las propiedades de compactabilidad como lo puede ser el análisis con la ecuación de Heckel, y se debe de manejar con reserva ^[4].

Sin duda uno de los gráficos más interesantes presentados en este trabajo es el de la figura 41, los valores de ABC fueron tomados directamente del software EDA y éstos se graficaron en

función del porcentaje de Lactosa SD adicionada a la formulación, el valor de ABC como se ha comentado tiene un significado físico, que es la fuerza aplicada durante todo el ciclo de compresión (Fuerza total); como se esperaba el aumento en la formulación de Lactosa SD, causaría un incremento en la fuerza máxima aplicada y de igual forma para la fuerza total, esta suposición resultó cierta hasta que se evaluó la fuerza total de M₅, bajo la suposición anterior el valor del ABC para M₅ debería ser el mayor, sin embargo fue ligeramente menor que el de M₄, teniéndose para M₄ el valor más alto entre los cinco valores de ABC. Sin duda el tratamiento de los datos mostró que no existen diferencias estadísticas significativas para la comparación de los datos, esto con un 95% de confianza, lo que descarta al error como causa de este aumento en el ABC.

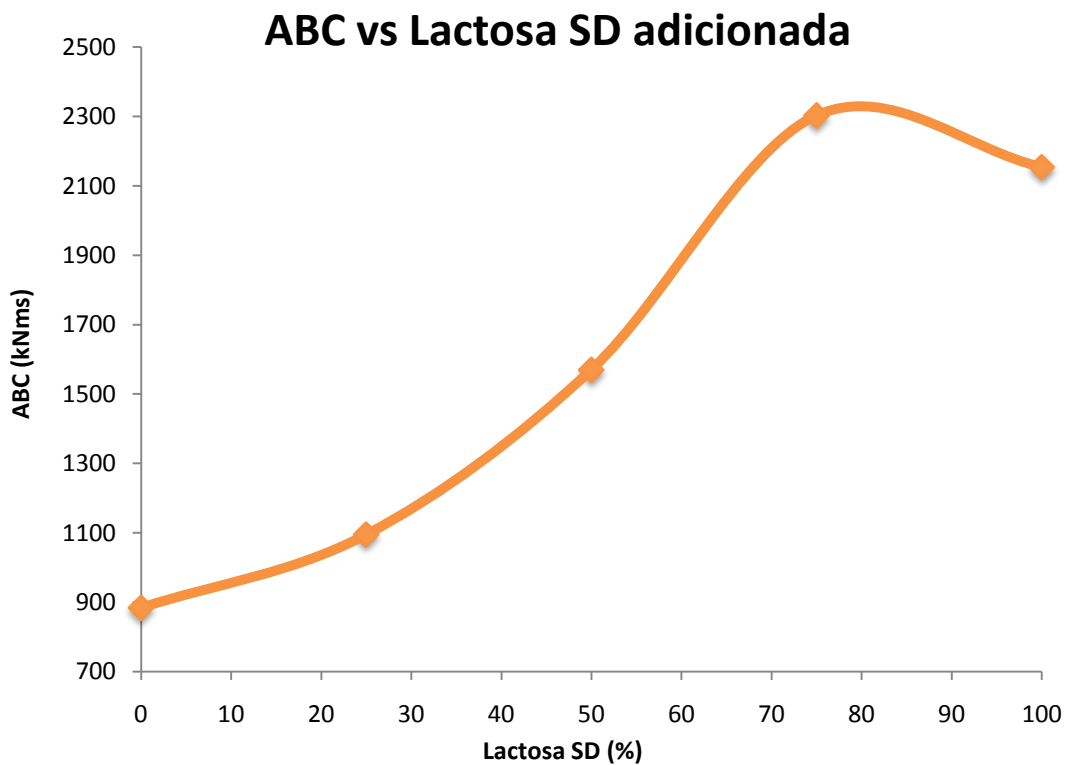


Figura 41. Fuerza total (ABC) en función del porcentaje de Lactosa SD adicionada

Hasta este punto se ha visto que la mayoría de los modelos propuestos son del tipo cuadrático, que sugiere la existencia de interacciones entre los diluentes-aglutinantes; la figura 41 es una evidencia experimental que muestra que los materiales presentan algún tipo de interacción,

aunque no se ha señalado de cuál tipo es o cómo es que ocurre esta interacción; sin duda el demostrar experimentalmente el tipo de interacción y como es que se lleva a cabo requiere de más experimentos, que precisan una mayor complejidad, pero que también escapan de los objetivos cardinales de esta tesis.

Sin embargo existen estudios documentados, donde se ha podido estudiar por microscopia confocal de barrido laser la cámara de compresión *in situ*, durante formación del comprimido ^[26], esto con el propósito de caracterizar la deformación de los materiales durante y al final de la compresión, estos estudios apuntan a que los materiales que poseen un mecanismo de deformación por fragmentación al encontrarse en muy bajas proporciones, con respecto a un material que deforma con mecanismo plástico, tienden a no fragmentar y a quedarse incrustados en el material que deforma plásticamente. Así que el material plástico tiene un comportamiento que puede identificarse como de protección o de amortiguamiento. Sin duda este fenómeno presenta un comportamiento análogo cuando el material que fragmenta se encuentra en mayor proporción.

Así que se le atribuye el aumento en ABC a la interacción de Avicel PH-200 con Lactosa SD, se piensa que el Avicel PH-200 tiene el efecto de amortiguamiento; los cristales Avicel PH-200 se encuentran distribuidos homogéneamente en la mezcla de polvos, y la probabilidad de que se encuentren con los de Lactosa SD es muy alta, al ser compactados el Avicel PH-200 por su comportamiento plástico amortigua el estrés retrasando la fractura de los cristales de Lactosa, sin embargo la fuerza de compresión vence este amortiguamiento y logra completar ambas deformaciones. Lo que no ocurre cuando solo existe Lactosa SD la cual, por no tener ningún amortiguador requiere de una menor fuerza para fracturar sus cristales. Así que la interacción que señalan los modelos matemáticos apunta como probable a esa interacción.

10 CONCLUSIONES

Las propiedades de compactabilidad en las mezclas binarias de *Celulosa Microcristalina/Lactosa Spray-Dried* se caracterizaron con las ecuaciones de Heckel y Kawakita. Las constantes de Heckel y Kawakita siguieron que el mecanismo de deformación en los comprimidos tras el aumento en la proporción de Lactosa SD se vio modificado de ser preferentemente plástico al inicio para dar paso a un mecanismo de fragmentación. Los resultados también demostraron que el incremento de Lactosa SD en la formulación disminuye las propiedades de compactabilidad; se logró proponer algunos modelos matemáticos para la predicción de la pérdida de compactabilidad de estos sistemas.

El valor de la resistencia a la ruptura disminuyó por efecto de la adición de Lactosa SD de forma exponencial, de esta manera se evidenció nuevamente que la compactabilidad disminuía por efecto de la adición de Lactosa SD, afectando la resistencia a la ruptura. Al evaluar las dimensiones fue posible ver que la compresibilidad también se vio disminuida al adicionar Lactosa SD, esto se ratificó al aplicar la ecuación de Walker.

Las pruebas reológicas señalaron que la Lactosa SD mejora las propiedades de flujo de manera significativa, pero prolongando el tiempo de desintegración, por lo que es aconsejable utilizar para formulaciones con alta proporción de Lactosa SD un desintegrante muy efectivo, ya que las características de desintegración *per se* mostradas fueron muy pobres comparadas con las del Avicel PH-200.

Los perfiles de compresión de *fuerza vs tiempo* muestran que el aumento de Lactosa SD en la formulación es seguido por un incremento de la fuerza de compresión, para casi todos los casos; esto necesariamente para formar comprimidos de características semejantes; pero se vio que la combinación de Lactosa SD en bajas proporciones de Avicel PH-200, incrementa la fuerza requerida a que si se utilizara solo Lactosa SD. Este fenómeno se le atribuyó a que el Avicel PH-200 formó un sistema de amortiguamiento del estrés, por sus características plásticas.

11 REFERENCIAS

1. Mira J., Luigi G. M., y Carol M. T. (2000). An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Review. *PSTT*, 3, (2): 58-63.
2. Guía de resolución de problemas de FMC. Sección 3. Compresión/Compactación.
3. Busignies V., B. Leclerc , P. Porion, P. Evesque, G. Couarraze y P. Tchoreloff. (2006). Compaction behavior and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 64: 66–74.
4. Denny P., J. (2002). Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technology*, 127: 162–172.
5. Osmo Antikainen. (2003). New Methods to Evaluate Applicability of Powders and Granules for Tablet Compression. Tesis de Doctorado. *Facultad de Ciencias de la Universidad de Helsinki*. Helsinki, Finlandia, pp 3-22.
6. Changquan Calvin Sun. (2004). A Novel Method for Deriving True Density of Pharmaceutical Solids Including Hydrates and Water-Containing Powders. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93 (3): 646-653.
7. Gohel, M. C. y Pranav, D. J. (2005). A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Sci*; 8 (1): 76-93.
8. Celis, Trujano J. L. (2006). Fabricación de tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo por vía húmeda y por compresión directa para determinar el efecto de la capacidad del proceso a través del Cpk. Tesis de Licenciatura. *FES-Zaragoza, UNAM*. México, D.F. pp 10-14.
9. Tobyn, M. J., McCarthy, G. P., Staniforth, J. N. y Stephen E. (1998). Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose *International Journal of Pharmaceutics*. 169: 183–194.
10. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association. 2004.

11. Changquan Calvin Sun. (2008). Mechanism of moisture induced variations in true density and compaction properties of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 346, (1-2)
12. Alderborn, G y Nyström, C. (1996). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. Editorial Marcel Dekker. NY, EUA.
13. Aulton, M. (2002). *Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Segunda edición. Editorial Elsevier. España.
14. Shangraw, R. F. (2002). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker, USA.
15. Kiekens F., Debunne A., Vervae C., Baert L., Vanhoutte F., Assche I. V., Menarda F. y Remonb J. P. (2004). Influence of the punch diameter and curvature on the yield pressure of MCC-compacts during Heckel analysis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22: 117–126.
16. Hassanpour A. y Ghadiri M. (2004). Distinct element analysis and experimental evaluation of the Heckel analysis of bulk powder compression. *Powder Technology*, 141: 251– 261.
17. Sonnergaard J.M. (1999). A critical evaluation of the Heckel equation. *International Journal of Pharmaceutics*, 193: 63–71.
18. Celie M. D. Gabaude, Micael Guillot, Jean-Claude Gautier, Philippe Saudemon y Dominique Chulia. (1999). Effects of True Density, Comacted Mass, Compression Speed, and Punch Deformation on the Mean Yield Pressure. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88 (7).
19. Zhaoa J., H.M. Burt y R.A. Miller. (2006). The Gurnham equation in characterizing the compressibility of pharmaceutical materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 317: 109–113.
20. Sarsvakumar P., Aditya M.K. y Arvind K.B. (2007). Effect of Particle Size and Compression Force on Compaction Behavior and Derived Mathematical Parameters of Compressibility. *Pharmaceutical Research*, 24(1).
21. Yeli Zhang, Yuet Law y Siby Chakrebari. (2003). Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 4(4) Artículo 62.

22. Rough S. L., D. I. Wilson, A. E. Bayly y D. W. York. (2005). Influence of Process Parameters on the Tapping Characteristics of High Shear Mixer Agglomerates Made With Ultra-High Viscosity Binders. *Chemical Engineering Research and Design*, 83: 7–23.
23. Ridgway, W. P. (1988). *Tablet Machine Instrumentation in Pharmaceuticals, principles and practice*. Ed. Ellis Horwood Limited. Gran Bretaña.
24. Belda, P. y Mielck, J. (1999). The tableting machine as an analytical instrument: consequences of uncertainties in punch force and punch separation data on some parameters describing the course of the tableting process. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 48: 157-170.
25. www.fmcbiopolymer.com
26. Guo H.X., J. Heinämäki y J. Yliruusi. (1999). Characterization of particle deformation during compression measured by confocal laser scanning microscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, 186: 99–108.
27. Picker K., M. (2003). The 3-D Model: Does Time Plasticity Represent the Influence of Tableting Speed?. *AAPS Pharm.Sci.Tech.*, 4 (4) Aticulo 66.
28. Pérez-Ramos, J. D., Paul F. W., Peck, G. y Morris, R. K. (2005). Quantitative Analysis of Film Coating in Pan Coated Based on In-Line Sensor Measurements. *AAPS Pharm.Sci.Tech.*; 6 (1) Aticulo 20.
29. Caballero A., Bernardez J. y Martinez C. (2002). *Tablas Matemáticas*. Quincuagesimosegunda edición. Editorial Esfinge. México.
30. Kurt, G. (1981). *Manual de fórmulas técnicas*. 18ª edición. Ediciones Alfaomega.
31. Mendoza, C. S. (2000). Manual Básico para la caracterización de sólidos farmacéuticos. Tesis de licenciatura QFB. *FES-Cuautitlán, UNAM*. México, Estado de México.
32. NOM-008-SCFI-2002, Sistema General de Unidades de Medida.
33. Hall, A., S. *Construcción de gráficas y diagramas*. Editorial Acribia. Zaragoza, España.

12 APÉNDICES

12.1 Apéndice A

Tabla A-1. Datos particulares obtenidos de las pruebas reológicas y de humedad realizadas a las mezclas de polvos.

	Contenido de humedad (%)	Velocidad de Flujo (g/s)	Ángulo de reposo	ρ_a (g/cm ³)	ρ_c (g/cm ³)
M ₁	5.05	2.77	42°	0.406	0.527
	4.98	2.22	41°	0.403	0.530
	4.90	2.64	41°	0.408	0.525
M ₂	4.35	3.78	35°	0.430	0.538
	3.66	3.20	36°	0.440	0.550
	3.84	3.28	35°	0.437	0.548
M ₃	2.78	3.97	35°	0.491	0.621
	2.75	3.62	35°	0.504	0.646
	2.81	3.93	37°	0.483	0.611
M ₄	1.43	4.67	36°	0.548	0.712
	1.35	4.43	35°	0.583	0.721
	1.40	4.80	37°	0.580	0.717
M ₅	0.66	5.36	35°	0.637	0.786
	0.70	5.24	34°	0.648	0.800
	1.00	5.30	33°	0.644	0.795

Tabla A-2. Criterio de interpretación del ángulo de reposo ^[31]

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

Tabla A-3. Criterio de interpretación del Índice de Hausner (I. H.) ^[31]

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

Tabla A-4. Criterio de interpretación del Índice de Carr (I. C.) o factor de compresibilidad ^[31]

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

12.2 Apéndice B

Tabla B-1. Prueba post-hoc de rangos por la prueba HSD de Tukey, obtenida del software StatGraphics Plus Versión 5.0

Multiple Range Tests

 Method: 95.0 percent Tukey HSD

	Count	Mean	Homogeneous Groups
M3	5	10.44	X
M5	5	10.86	X
M1	5	10.92	X
M2	5	11.26	X
M4	5	11.28	X

Contrast	Difference	+/- Limits
M1 - M2	-0.34	1.08686
M1 - M3	0.48	1.08686
M1 - M4	-0.36	1.08686
M1 - M5	0.06	1.08686
M2 - M3	0.82	1.08686
M2 - M4	-0.02	1.08686
M2 - M5	0.4	1.08686
M3 - M4	-0.84	1.08686
M3 - M5	-0.42	1.08686
M4 - M5	0.42	1.08686

 * denotes a statistically significant difference.

12.3 Apéndice C

Tabla C-1. Valores tratados y que se utilizaron para las graficas de Walker

M ₁		M ₂		M ₃		M ₄		M ₅	
log P	100V	log P	100V	log P	100V	log P	100V	log P	100V
2.48	31.00	2.47	30.96	2.49	32.53	2.47	32.34	2.48	32.72
2.44	31.44	2.47	31.31	2.48	32.90	2.44	32.57	2.46	32.82
2.39	31.74	2.43	31.24	2.42	33.05	2.42	33.07	2.44	32.97
2.30	32.30	2.42	31.74	2.37	33.25	2.41	33.01	2.42	33.23
2.25	32.68	2.40	31.61	2.47	33.28	2.38	33.41	2.40	33.37
2.19	33.65	2.38	31.79	2.44	33.37	2.30	33.83	2.37	33.63
2.13	34.37	2.37	32.14	2.41	33.74	2.23	34.34	2.36	33.70
2.07	35.34	2.32	32.47	2.37	33.89	2.15	35.15	2.32	33.82
2.04	36.17	2.30	32.78	2.34	34.03	2.07	36.26	2.29	34.07
2.01	37.23	2.24	33.27	2.25	34.61	1.98	37.26	2.25	34.42
1.96	37.92	2.20	33.61	2.20	35.57	1.91	37.79	2.21	34.74
1.93	38.50	2.16	34.14	2.11	36.67	1.84	39.00	2.11	35.36
1.89	39.35	2.12	34.89	2.03	37.34			2.05	36.02
1.84	40.76	2.08	35.41	1.96	38.79			1.94	37.12
1.85	41.07	2.00	36.43	1.89	39.67			1.91	37.84
1.79	41.67	1.93	37.54	1.82	41.05			1.80	38.80
1.75	43.18	1.90	38.59	1.78	42.03				
1.71	44.70	1.78	41.07						
1.69	45.76	1.73	42.51						
1.65	47.86	1.69	43.79						
1.60	50.35	1.61	46.90						

Tabla C-2. Valores resumidos usados para la construcción de los gráficos de Heckel y Kawakita de M₁

ln(1/1-D)	FUERZA DE COMPRESIÓN (kN)	PRESIÓN APLICADA (MPa)	P/C
2.707	28.973	304.873	412.5426
2.527	26.327	277.030	376.7366
2.421	23.193	244.052	333.0499
2.283	19.067	200.636	275.5509
2.199	17.063	179.548	247.6815
1.969	14.587	153.494	214.1501
1.854	12.918	135.932	191.2761
1.707	11.189	117.738	167.6054
1.613	10.412	109.562	157.5245
1.515	9.659	101.638	148.0329
1.447	8.667	91.200	133.9647
1.400	8.162	85.886	127.0659
1.342	7.354	77.384	115.7206
1.250	6.646	69.934	106.4584
1.225	6.736	70.881	108.3366

1.196	5.917	62.263	95.8988
1.117	5.308	55.854	87.7518
1.054	4.863	51.172	82.0448
1.007	4.675	49.193	80.0211
0.936	4.221	44.416	74.3898
0.856	3.803	40.018	69.4563

Tabla C-3.Valores resumidos usados para la construcción de los gráficos de Heckel y Kawakita de M_2

ln(1/1-D)	FUERZA DE COMPRESIÓN (kN)	PRESIÓN APLICADA (MPa)	P/C
2.595	28.207	296.813	414.107
2.455	28.126	295.960	414.774
2.455	25.547	268.822	376.401
2.345	23.918	251.681	354.10
2.289	22.588	237.686	335.176
2.331	25.117	264.298	372.472
2.255	22.248	234.108	331.633
2.190	20.013	210.590	299.600
2.121	18.850	198.352	283.336
2.012	16.383	172.393	247.844
1.945	15.045	158.313	228.635
1.849	13.743	144.613	210.321
1.746	12.420	130.691	191.968
1.670	11.303	118.938	175.936
1.555	9.581	100.818	151.219
1.414	8.093	85.160	129.720
1.357	7.480	78.710	120.665
1.185	5.754	60.547	93.598
1.115	5.095	53.613	85.884
1.065	4.617	48.583	79.505
0.948	3.866	40.681	67.877

Tabla C-4.Valores resumidos usados para la construcción de los gráficos de Heckel y Kawakita de M_3

ln(1/1-D)	FUERZA DE COMPRESIÓN (kN)	PRESIÓN APLICADA (MPa)	P/C
2.501	28.772	302.758	449.198
2.410	29.471	310.113	462.635
2.343	25.178	264.940	397.512
2.240	22.392	235.623	355.978
2.397	28.159	296.308	443.0832
2.327	26.230	276.009	413.948
2.342	24.524	258.058	387.709
2.196	22.298	234.634	355.309
2.155	20.594	216.704	328.841
2.036	17.071	179.632	275.043
1.892	14.974	157.566	244.853

1.741	12.223	128.618	203.347
1.638	10.208	107.415	171.644
1.479	8.685	91.389	149.516
1.383	7.426	78.141	129.715
1.270	6.284	66.124	112.341
1.207	5.773	60.747	104.954

Tabla C-5.Valores resumidos usados para la construcción de los gráficos de Heckel y Kawakita de M_4

$\ln(1/1-D)$	FUERZA DE COMPRESIÓN (kN)	PRESIÓN APLICADA (MPa)	P/C
2.338	27.777	292.286	455.420
2.270	26.257	276.292	432.226
2.162	25.212	265.296	418.664
2.157	24.230	254.963	401.922
2.060	22.900	240.968	382.532
1.967	18.796	197.783	316.323
1.887	15.964	167.983	271.127
1.781	13.567	142.760	233.795
1.626	11.274	118.632	198.263
1.524	9.056	95.293	162.250
1.476	7.783	81.897	140.856
1.375	6.606	69.512	122.379

Tabla C-6.Valores resumidos usados para la construcción de los gráficos de Heckel y Kawakita de M_5

$\ln(1/1-D)$	FUERZA DE COMPRESIÓN (kN)	PRESIÓN APLICADA (MPa)	P/C
2.3670	28.7420	302.441	504.389
2.3322	27.2620	286.867	479.355
2.2440	26.0210	273.809	458.933
2.1849	24.7840	260.792	439.456
2.1478	23.7930	250.364	423.113
2.1001	22.3940	235.643	400.422
2.0922	21.8350	229.761	390.951
2.0721	19.9120	209.526	357.466
2.0238	18.3870	193.479	331.761
1.9663	16.7650	176.411	304.789
1.9018	15.2700	160.680	279.466
1.8044	12.2630	129.039	227.434
1.7151	10.7670	113.297	202.574
1.5923	8.3130	87.474	160.249
1.5126	7.6800	80.814	150.474
1.4189	5.9700	62.820	119.588