

T  
553

 XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION  
ARCHIVO HISTORICO

91906



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

---

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS**

**LINEA DE INVESTIGACIÓN  
DISEÑO Y PRODUCCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS**

**EFFECTO DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS DE LA MALTOSA CRISTALINA Y  
DE LA CELULOSA MICROCRISTALINA, DURANTE LA COMPACTACIÓN DE  
SUS MEZCLAS**

**COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS**

**PRESENTA**

**DAVID HORTIALES RENDÓN**

**MATRICULA: 203180631**

**COMITÉ TUTORIAL**

**TUTOR: M. en C. MARÍA DE LOURDES GARZÓN SERRA**

**ASESOR: Dr. CARLOS TOMAS QUIRINO BARREDA**

**ASESOR: Dr. FAUSTINO MIJANGOS SANTIAGO**

**MÉXICO, D.F.**

**MARZO 2006**



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO

---

EFFECTO DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS DE LA MALTOSA CRISTALINA Y  
DE LA CELULOSA MICROCRISTALINA, DURANTE LA COMPACTACIÓN DE  
SUS MEZCLAS

COMITÉ TUTORIAL.

Vo. Bo.

TUTOR: M. en C. MARÍA DE LOURDES GARZÓN SERRA

ASESOR: Dr. CARLOS TOMAS QUIRINO BARREDA

ASESOR: Dr. FAUSTINO MIJANGOS SANTIAGO

DAVID HORTIALES RENDÓN

MATRICULA: 203180631



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

---

**EFFECTO DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS DE LA MALTOSA CRISTALINA Y  
DE LA CELULOSA MICROCRISTALINA, DURANTE LA COMPACTACIÓN DE  
SUS MEZCLAS**

**JURADO:**

**PRESIDENTE: Dr. OCTAVIO H. CARREÓN ZEPEDA**

**VOCAL: Dra. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO**

**SECRETARIO: M. en C. MARÍA DE LOURDES GARZÓN SERRA**

**AGRADECIMIENTOS:**

Al Dios Todopoderoso el dador de la vida y creador del universo.

A mi querida esposa, Sarith Arzate por todo su apoyo incondicional con todo mi amor y respeto.

A mis hijos David Jr e Isaac, mi gran inspiración.

A mis padres Efraín y Ruth por su gran ejemplo y educación.

A mis suegros Ezequiel y Gelus por todo su amor.

A Manuel y Lupita Vázquez por sus consejos y cariño

A Carlos y Noemí Sánchez por recordarme quien soy, oraciones y consejos.

A la memoria de mi Tía Alicia Sierra, por todos sus consejos, constante ánimo y oraciones.

A M. en C Lourdes Garzón por toda su paciencia y trabajo docente.

A Dr. Faustino Mijangos y Dr. Tomas Quirino por la dirección de este trabajo.

A QF. Monika Gebauer por su gran ayuda y liderazgo.

## RESUMEN

En el presente trabajo se estudió la compactabilidad de mezclas binarias de dos diluyentes de uso común en la fabricación de comprimidos o tabletas por el método de compresión directa; uno de estos diluyentes es la celulosa microcristalina, ampliamente utilizada en la industria farmacéutica y tomada como modelo de materiales que durante la compactación se deforman plásticamente y por otro lado, se seleccionó la maltosa cristalina, excipiente de introducción relativamente reciente en el mercado de materias primas, el cual ofrece amplias ventajas con relación a la primera. La compactabilidad de las mezclas binarias también se evaluó con y sin la adición de lubricantes. El lubricante más común en la industria farmacéutica es el estearato de magnesio, utilizado como modelo de materiales de lubricantes y en el presente estudio se comparó su efecto contra el producido por la adición de gliceril behenato; estos dos lubricantes, de naturaleza hidrofóbica, fueron estudiados por separado, y cada uno de ellos se adicionó a las mezclas en una proporción de uno por ciento.

Los materiales puros, así como sus mezclas en diferentes combinaciones porcentuales, se caracterizaron físicamente por calorimetría diferencial de barrido (DSC), para obtener información sobre los eventos térmicos que pudieran explicar los cambios en el comportamiento mecánico de las mezclas.

El comportamiento reológico y mecánico de las mezclas se analizó aplicando modelos matemáticos para compactabilidad y porosidad, como la ecuación de Heckel y el modelo usado por Villafuerte y colaboradores.

Los resultados obtenidos de este estudio permitieron mostrar que la maltosa cristalina es menos plástica que la celulosa microcristalina y que su deformación tiende hacia la fractura. Las mezclas de maltosa cristalina y celulosa microcristalina sin lubricante, exhibieron un mayor grado de compactabilidad que las mezclas lubricadas, y las tabletas de las mezclas lubricadas con estearato de magnesio

ofrecieron una menor resistencia a la fractura que las lubricadas con gliceril behenato.

También se evaluó el efecto que podría tener la de adición de los lubricantes, sobre el tiempo de desintegración de las tabletas elaboradas con las mezclas de maltosa cristalina y celulosa microcristalina, observándose un comportamiento significativamente diferente cuando se modificó el lubricante.

# Índice

	Página
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>2. ANTECEDENTES</b>	3
<b>3. MARCO TEÓRICO</b>	
3.1 MECANISMOS DE ENLACE SÓLIDO	
3.1.1 Mecanismos de Atracción Interparticular	7
3.1.2 Tipos de Atracciones Interparticulares	8
3.1.2.1 <i>Interacciones Electrostáticas</i>	9
3.1.2.2 <i>Interacciones Moleculares</i>	10
3.1.2.3 <i>Fuerzas Capilares</i>	12
3.1.3 Puentes Sólidos	13
3.2. ETAPAS EN EL PROCESO DE COMPACTACIÓN	14
3.2.1 Descripción Física de una Tableta	16
3.2.2 Factores Primarios y Secundarios que Determinan la Resistencia a la Ruptura de las Tabletas	
3.2.2.1 <i>Área Superficial de Enlace</i>	17
3.2.2.2 <i>Mecanismos de unión</i>	18
3.2.3 Ventajas del Uso de Materiales que Fragmentan	21
3.2.4 Uso de Lubricante	22
3.2.5 Comportamiento de Deformación de Polvos	23
3.2.6 Relación Fuerzas de Compresión y Resistencia de Tabletas	25



	Pagina
3.3 EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE LA DEFORMACIÓN Y COMPRESIBILIDAD	26
3.3.1 Cambios en la Densidad del Lecho de Polvos o Porosidad durante la Compresión	27
3.3.2 Comportamiento de Compactación de los Polvos	29
3.3.3 Compactabilidad de los Polvos Farmacéuticos	31
3.3.4 Aplicaciones de Técnicas del Análisis de Datos de Compactación	32
3.4 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC) APLICADA EN LOS ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD DE MATERIALES FARMACÉUTICOS	33
3.5 PROPIEDADES DE LOS MATERIALES USADOS EN ESTE ESTUDIO	
3.5.1 Maltosa Cristalina	36
3.5.2 Celulosa Microcristalina	37
3.5.3 Gliceril Behenato	38
3.5.4 Estearato de Magnesio	39
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>40</b>
<b>5. HIPÓTESIS</b>	<b>42</b>
<b>6. OBJETIVOS</b>	
6.1 OBJETIVO GENERAL	
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43

	Página
<b>7. METODOLOGÍA</b>	
7.1 MATERIALES	44
7.2 EQUIPOS	44
7.3 PROCEDIMIENTO	
7.3.1 Caracterización Físicoquímica de Celulosa Microcristalina y Maltosa Cristalina	
7.3.1.1 Densidad Aparente	
7.3.1.2 Densidad Compactada	
7.3.1.3 Índice de Carr	
7.3.1.4 Distribución de Tamaño de Partícula	45
7.3.1.5 Pérdida al Secado	
7.3.2 Comportamiento Térmico	46
7.3.3 Estudios de Comportamiento Mecánico de las Muestras	
7.3.3.1 <i>Elaboración de Mezclas</i>	47
7.3.3.2 <i>Compresión de Mezclas</i>	
7.3.3.3 <i>Evaluación de Tabletas</i>	48
7.3.4 Efecto del Lubricante en la Compresibilidad	
7.3.4.1 <i>Efecto del Tipo de Lubricante</i>	49
7.3.4.2 <i>Compresión de las Tabletas</i>	50
7.4 CÁLCULOS	50
7.5 MODELOS MATEMÁTICOS DEL PROCESO DE COMPACTACIÓN	51

	Pagina
7.6 ESTUDIOS DE DESINTEGRACIÓN DE LAS TABLETAS	53
<b>8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>54</b>
8.1 CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE LOS POLVOS	
8.1.1 Fluidez y Contenido de Humedad	
8.1.2 Distribución de Tamaño de Partícula	54
8.2 COMPORTAMIENTO TÉRMICO POR DSC	56
8.3 ESTUDIOS DE COMPORTAMIENTO MECÁNICO	
8.3.1 Perfiles de compactación	
8.3.1.1 <i>Mezclas No Lubricadas</i>	64
8.3.1.2 <i>Mezclas Lubricadas con Gliceril Behenato</i>	65
8.3.1.3 <i>Mezclas Lubricadas con Estearato de Magnesio</i>	67
8.3.2 Modelos de Compactabilidad de Villafuerte et.al	
8.3.2.1 <i>Mezclas No Lubricadas</i>	71
8.3.2.2 <i>Mezclas Lubricadas con Gliceril Behenato</i>	74
8.3.2.3 <i>Mezclas Lubricadas con Estearato de Magnesio</i>	76
8.3.3 Modelo de Compactabilidad de Heckel	
8.3.3.1 <i>Mezclas No Lubricadas</i>	79
8.3.3.2 <i>Mezclas Lubricadas con Gliceril Behenato</i>	80
8.3.3.3 <i>Mezclas Lubricadas con Estearato de Magnesio</i>	82
8.3.4 Modelo de Compactabilidad a partir de la Porosidad de la Tableta	
8.3.4.1 <i>Mezclas No Lubricadas</i>	85

	Página
8.3.4.2 <i>Mezclas Lubricadas</i>	87
8.3.5 Efecto de la Proporción de Maltosa Cristalina y Celulosa Microcristalina sobre el Tiempo de Desintegración de Tabletas Lubricadas	
8.3.5.1 <i>Mezclas lubricadas</i>	91
<b>9. CONCLUSIONES</b>	96
<b>10. RECOMENDACIONES</b>	98
<b>11. BIBLIOGRAFÍA</b>	99
<b>12. GLOSARIO</b>	106

## 1. INTRODUCCIÓN

La mayoría de los productos en el mercado farmacéutico son formas sólidas, de las cuales el mayor porcentaje son tabletas dada su fácil dosificación, almacenamiento, transporte, posología, así como una gran aceptación por el consumidor y por el médico.

Las características fármaco-técnicas ideales de una tableta son: alta compresibilidad, adecuado tiempo de desintegración, baja friabilidad y una dureza suficiente para ser procesada y mantenerse íntegra hasta que el consumidor la ingiera.

Estas características deben ser consideradas en el desarrollo de la formulación, para encontrar un equilibrio entre los componentes que permita tener un sistema de dosificación del fármaco confiable, predecible y adecuado para su manipulación por el paciente.

Regularmente las tabletas contienen aparte del principio activo, diluyente, desintegrante y lubricantes; sin embargo, la relación y la naturaleza de estos materiales afectan significativamente las propiedades de la tableta formada.

Debido a que en la Industria Farmacéutica son necesarias fórmulas robustas que garanticen consistencia durante su producción, se hace necesario obtener un mayor conocimiento sobre los factores y mecanismos involucrados en la formación, consolidación y posterior desintegración / disolución de las tabletas, para conocer los efectos sobre las propiedades físicas y mecánicas de las mezclas, así como reducir las variaciones que se pudieran presentar en las propiedades descritas.

A la fecha no existen suficientes estudios sobre los mecanismos involucrados en la consolidación de matrices de varios componentes para la elaboración de tabletas por compresión directa, por lo que en esta investigación se propuso analizar , mediante la compactación de mezclas de dos diluyentes diferentes con y sin lubricante, el

comportamiento mecánico del compacto cuando se combinan las proporciones de cada componente de la matriz de compresión directa.

Las materias primas seleccionadas para el estudio fueron la celulosa microcristalina y la maltosa cristalina, comúnmente utilizadas como diluyentes en compresión directa, el estearato de magnesio y el gliceril behenato, que son lubricantes hidrofílicos. La celulosa microcristalina es el diluyente más conocido y es un ejemplo de material que se deforma durante la compactación con comportamiento plástico. La maltosa cristalina es de introducción más reciente en la industria, atribuyéndosele algunas ventajas con relación a la celulosa microcristalina.

## 2. ANTECEDENTES

Las tabletas comprenden el grupo más grande de sistemas de dosificación de todos los medicamentos de prescripción y los de libre venta u OTC's (over the counter). Por lo tanto, es muy importante conocer en forma detallada, los factores de diseño, desarrollo y manufactura que permiten obtener tabletas estables, seguras y eficaces.

Las tabletas pueden ser definidas como el sistema de dosificación hecho de una sola pieza, que tiene el propósito de ser administrado en forma oral en un número variable de repeticiones al día, que depende entre otros factores, de la dosis terapéutica del fármaco, su vida media en el organismo y del sistema de liberación diseñado para la tableta.

Algunos de los tipos más comunes de tabletas son:

- Liberación inmediata, recubierta o no recubierta para deglutir
- Liberación modificada, recubierta o no recubierta para deglutir
- Efervescentes (disuelta / suspendida en agua antes de deglutir)
- Masticables (masticada antes de deglutir)
- Solubles (disuelta lentamente en la boca)

La más popular es la tableta de liberación inmediata, cuyo propósito después de ingerirse, es liberar el medicamento rápidamente en el estómago.

Es fundamental reconocer que las tabletas son sistemas complejos, por lo tanto su diseño y manufactura deben ser lo suficientemente profundos y robustos para garantizar que no existan problemas en la manufactura y vida útil del producto.

Considerando lo anterior, es obvia la importancia que tienen todos aquellos factores relacionados con la manufactura de una tableta, ya que una falta de atención en las propiedades de los materiales y en el conocimiento de cómo se comportan cuando

son expuestos a un ciclo productivo en una máquina tableteadora, dará por resultado un producto deficiente en sus atributos de calidad, así como problemas de tableteado durante la producción. (1 - 3)

Durante la manufactura de tabletas los graneles de polvos o granulados, están sujetos a una carga mecánica significativa y en algunos casos, su comportamiento bajo estas circunstancias puede llegar a ser uno de los principales factores que ocasionan una falla en el proceso productivo.

Todos los materiales sólidos cambian en forma y volumen cuando están sujetos a presiones mecánicas (fuerza por unidad de área) y existen diferentes modelos (ideales) que facilitan el entendimiento de lo que ocurre durante el proceso de tableteado de materiales bajo una presión. Cuando una fuerza es aplicada al material contenido en la matriz de la tableteadora, existe cierto grado de re-empacamiento de las partículas, permitiendo tener un granel de mayor densidad, a la vez que le siguen otros fenómenos durante todo el ciclo de compresión. (3 - 4)

Conforme la aplicación de la fuerza de compresión aumenta, las interacciones partícula – partícula y partícula – metal pueden dar como resultado una falla en la estructura del material farmacéutico, provocando que se rompa en dos o más fracciones. Este comportamiento es conocido como fractura y es observado en excipientes como fosfato dicálcico, algunos azúcares y ciertos principios activos.

Otra posibilidad, sugiere que el material bajo la fuerza de compactación se comporte como un resorte, y a medida que la fuerza sea retirada, las partículas tengan una recuperación inmediata de su geometría inicial, fenómeno llamado deformación elástica.

En el otro extremo, la tensión que causa la fuerza, puede continuar incrementándose mientras la carga no sea removida, sin existir en la partícula una tendencia a recuperar su geometría original; si la tensión es dependiente del tiempo



y no es espontáneamente reversible, la respuesta viscosa a la carga es llamada deformación plástica.

En la práctica la mayoría de los sólidos muestran propiedades entre estos dos extremos y son descritos por modelos combinados, dando como resultado un comportamiento viscoelástico. (3 - 5)

La evaluación del comportamiento a la deformación y compresibilidad de polvos, es llevada a cabo mediante numerosas técnicas. Estas incluyen la medición de los cambios en la densidad del lecho de polvos, cuya reducción en el volumen o incremento en la densidad del compacto respecto a la aplicación de la fuerza, puede ser calculada usando la ecuación de Heckel. (4 - 16)

Los perfiles de fuerza compactación versus resistencia a la fractura de las tabletas son usados para determinar la habilidad de un polvo o granulado para formar un compacto; se pueden determinar mediante la dureza de las tabletas o bien sobre la resistencia a la tensión, que resulta una variable más precisa. Para estimar esta habilidad, Villafuerte presentó un modelo basado en el análisis de la pendiente y la máxima resistencia a la tensión o dureza. (17 - 22)

Uno de los métodos para determinar el mecanismo que causa la reducción del volumen en los sólidos pulverizados fue propuesto por Walter, y está basado en la medición de los cambios en la porosidad durante la compactación. El análisis de los resultados de este modelo nos permite inferir sobre la habilidad del polvo o granulado para compactarse y su relación con el comportamiento plástico del material. (18 - 23)

Existen otras técnicas de análisis como determinar el efecto de la velocidad del punzón durante la compactación, el índice de sensibilidad a la velocidad - estiramiento, la relajación tensión - estiramiento, la transmisión de la tensión durante la compresión, trabajo involucrado en la compactación, los perfiles de

compactación fuerza versus tiempo, y recuperación elástica durante múltiples compresiones subsecuentes. (24 – 32)

Para obtener más datos del comportamiento de los sistemas farmacéuticos durante la compactación es recomendable investigar su efecto sobre la desintegración y/o disolución de las tabletas formadas, con la finalidad de prever cambios en las propiedades físicas, de las tabletas (33 - 36), particularmente cuando se usan materiales lubricantes, donde su adición pueden cambiar de forma significativa las propiedades de disolución y/o desintegración. (37 - 44)

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 MECANISMOS DE ENLACE SÓLIDO

##### 3.1.1 Mecanismos de Atracción Interparticular

Un factor decisivo en las propiedades tecnológicas de todos los sistemas dispersos, es la influencia de las atracciones interparticulares; algunos ejemplos de la influencia de estas atracciones son la estabilidad de emulsiones y suspensiones o la fluidez y compactabilidad de los polvos. Las fuerzas interparticulares producen atracciones en función de la naturaleza de las partículas y de las distancias, ya que normalmente las propiedades críticas son localizadas en la superficie o en la interfase de las partículas.

Un polvo puede ser descrito como un caso especial de un sistema sólido disperso en un gas, donde las partículas sólidas permanecen en contacto debido a fuerzas externas tales como la gravedad, y las por interacciones entre partículas. Estas interacciones entre caras del mismo material, son llamadas fuerzas de cohesión. (independientemente de su naturaleza) y las atracciones entre caras de diferentes materiales son llamadas fuerzas de adhesión.

Por otra parte, dependiendo de la intensidad del tratamiento mecánico y de las propiedades específicas del sólido, el polvo se puede deformar de manera irreversible, debiendo pasar en lo general por tres etapas, en las que se favorecerá el acercamiento interparticular para que puedan actuar las fuerzas de adhesión – cohesión y se forme una masa compacta:

- **Densificación o aglomeración:** es el fenómeno que ocurre cuando al aplicar una fuerza de compresión a un conglomerado de partículas sólidas, se produce un cambio en las áreas de contacto interparticular, preservándose la coherencia de la fase sólida y las propiedades típicas de flujo de un polvo.

- Fragmentación: es el fenómeno que se presenta en principio, en los bordes o aristas de las partículas irregulares, como resultado de la fricción o choque por el reacomodo y la fuerza de compresión ejercida, llegándose a producir la fractura de las partículas en dos o más partes. En este caso, el polvo ya no fluye, se rompe.
- Compactación: es el fenómeno que se presenta como producto de la fuerza de compresión, cuando la masa sólida en polvo o aglomerado ha incrementado el área de contacto interparticular con la eliminación parcial de la fase gaseosa, donde la naturaleza molecular o iónica del sólido permite que las fuerzas de adhesión – cohesión, junto con las fuerzas de compresión, deformen de manera plástica la masa sólida y se transforme en un cuerpo compacto.

### 3.1.2 Tipos de Atracciones Interparticulares

Las fuerzas interparticulares de cohesión y adhesión son clasificadas en dos tipos de acuerdo a su origen: electrostáticas e interacciones moleculares. De acuerdo a esta clasificación, las fuerzas electrostáticas son interacciones de partículas cargadas fuertemente en sus caras; las interacciones moleculares normalmente también tienen la naturaleza de un fenómeno electroestático, pero con cargas parciales o bien por moléculas polarizadas, especialmente en algunos átomos, los cuales son responsables de la valencia de los enlaces secundarios. (1 - 2)

### 3.1.2.1 Interacciones Electroestáticas

Dos partículas pequeñas y únicas denominadas 1 y 2, con una distancia  $\Upsilon$  entre ellas, mucho más largas que su diámetro y con una carga electrostática  $q_1$  y  $q_2$ , interaccionan con una fuerza  $F_{12}$  de acuerdo a la siguiente expresión matemática (2):

$$F_{12} = q_1 q_2 / 4\pi \epsilon_0 \Upsilon^2$$

Donde  $\epsilon_0$  es la constante de permisividad. La fuerza es atractiva si las dos cargas tienen signos opuestos. Si las dos cargas son positivas o si son negativas, la fuerza es repulsiva.

En el caso de una asociación de partículas con diferentes cargas, la ecuación se aplica para cada par de partículas. Las interacciones electrostáticas a diferencia de los enlaces químicos, no se saturan. La influencia total de un grupo de partículas asociadas sobre una partícula 1 del grupo, puede ser expresada por la ecuación del vector:

$$F_{1i} = F_{12} + F_{1a} + F_{14t} + \dots$$

La ecuación anterior puede ser utilizada en los aerosoles, donde la distancia entre partículas es relativamente larga. Sin embargo, en un polvo, las partículas se tocan unas con otras, y la fuerza electrostática generada por una partícula, se ve afectada por la interacción con las partículas circundantes; en distancias pequeñas o posibles contactos directos, la fuerza resultante puede ser relativamente alta. Si las atracciones son del orden del peso de las partículas o mayores, el polvo no podrá fluir.

### 3.1.2.2 Interacciones Moleculares

Las partículas altamente cargadas en sus caras, producen interacciones aun cuando se encuentren a distancias largas, pero como ya se mencionó, las interacciones moleculares son también de naturaleza electrostática, teniendo un intervalo de fuerzas muy limitado proveniente de enlaces secundarios o atracciones de Van der Waals, que a su vez pueden ser clasificadas como ión - dipolo, dipolo - dipolo, o interacciones Van der Waals - London.

Las partículas secas sin capa de agua de sorción, (humedad libre no ligada o ligada), presentan muy pocas interacciones moleculares interparticulares, ya que requieren encontrarse a una pequeña distancia inter-atómica y con un cierto arreglo entre los respectivos grupos funcionales; debido a la rugosidad de la superficie de la partícula, la probabilidad de que tal arreglo interparticular se presente es extremadamente bajo.

Cuando dos cuerpos son puestos en contacto, hay una pequeña cantidad de grupos funcionales que accidentalmente están en la posición disponible para un enlace interparticular (Fig 1a). Estas pequeñas interacciones son muy débiles para resistir una fuerza mecánica que haga que el polvo fluya, y se necesitan sólo pequeñas fuerzas para vencer estas pequeñas interacciones.

Sustancias polares con una relativa alta concentración de valencias secundarias dipolo - dipolo libres en la superficie, tienen a menudo muy poca cohesión en el estado seco, lo que significa pocas propiedades de flujo. El incremento en las áreas de contacto microscópico, es proporcional a la fuerza normal, porque las regiones de contacto deforman plásticamente bajo fuerzas grandes que se desarrollan en esa región. (Fig 1b).

En atmósferas húmedas las superficies de materiales higroscópicos adsorben agua. El espesor de la capa de sorción, depende de la polaridad de la superficie y de la

humedad de la atmósfera; el agua está ligada a la superficie, por puentes de hidrógeno, formando una capa superficial que no tiene las propiedades de un líquido, por lo que su estructura depende del arreglo de los grupos polares, en la superficie de las partículas; sin embargo, frecuentemente cuando se han formado capas multimoleculares, las moléculas de agua no están disponibles para reordenarse en grupo.

Con la capa de sorción, las partículas adquieren una nueva superficie externa altamente polar. Los grupos polares en esta cara tienen, (contrario a los grupos en el estado seco) una alta flexibilidad, que se incrementa con el espesor de la capa de sorción ( Fig 1c).

Si dos partículas entran en contacto, las capas de agua de sorción pueden interactuar mediante la formación de puentes de hidrógeno (Fig 1c). Las capas interparticulares pueden deformarse y finalmente las dos partículas comparten una capa de agua de sorción, el resultado es una atracción interparticular. Como consecuencia de esta consideración, podrá entenderse que la resistencia al flujo, depende de la cohesión de los materiales polares en la humedad de la atmósfera circundante. (1 - 2)

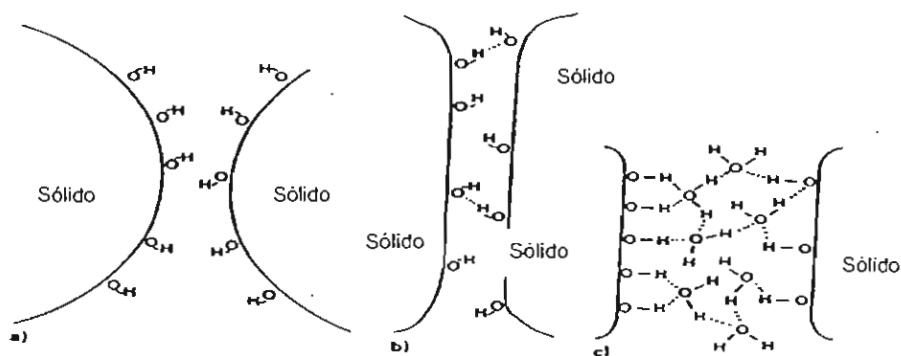


Figura 1. Interacciones moleculares de sustancias polares en superficies sólidas:: a) superficie seca b) superficie seca después de una deformación plástica c) superficie con capa de agua de sorción

### 3.1.2.3 Fuerzas Capilares

Un polvo mojado contiene: una capa de agua de sorción (agua ligada) y una cantidad de agua como una fase separada (agua libre), con las propiedades típicas de un líquido. Si el ángulo de contacto entre el agua y la superficie es pequeño, una cantidad limitada de agua toma un lugar determinado en la región de contacto interparticular con la formación de un menisco como se muestra en la figura 2. Una explicación simple de las fuerzas capilares puede darse por lo siguiente: la deformación cóncava de la superficie líquida requiere de una diferencia de presión entre la atmósfera y el líquido, dada por:

$$\Delta p = 2 \sigma / r$$

Donde  $\Delta p$  es la diferencia de presión,  $\sigma$  es tensión superficial de la fase líquida, y  $r$  es el radio de la deformación cóncava. La presión en la fase líquida, puede ser menor que el nivel atmosférico y consecuentemente, uno puede observar una atracción interparticular. La tensión superficial alta del agua pura produce atracciones fuertes, y añadiendo un tensoactivo las atracciones se hacen más débiles.

La atracción interparticular es influenciada por aumento de las áreas de contacto, el radio del menisco y la tensión superficial. El radio del menisco no solo depende del ángulo de contacto entre el agua y la superficie del sólido sino también, de la cantidad de agua alrededor de las partículas.

Por otro lado, cantidades pequeñas de agua producen una superficie con una concavidad de radio y de área de contacto interparticular pequeñas; una cantidad mayor de agua, tiene una mayor área de contacto y también un menisco de radio mayor. Debido al alargamiento de las áreas de contacto y el radio del menisco, las fuerzas de atracción alcanzan un máximo, con una cierta cantidad de líquido



mojante. Esto significa que, la granulación húmeda requiere de una cierta cantidad de agua para darle propiedades mecánicas óptimas a la masa.

La importancia de la tensión superficial en este efecto demuestra que todos los ingredientes disminuyen la tensión superficial del agua.

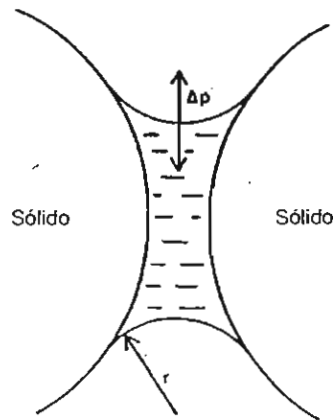


Figura 2. Fuerzas capilares entre dos partículas sólidas

### 3.1.3 Puentes Sólidos

Con el tratamiento mecánico (tableteado) o granulación seca y con la granulación húmeda, las interfaces interparticulares de las zonas de contacto en un polvo pueden desaparecer por sinterizado o por recristalización. En estos eventos, las partículas crecen juntas y pierden su individualidad, así el material en estas áreas pasa de una fase a otra por difusión a través de la interfase de contacto y el resultado es una transición de composición y estructura, más o menos débil, entre las partículas primarias. La fuerza de los puentes sólidos así formados corresponde a la fuerza interna de las partículas constituyentes.

Los agregados obtenidos por medio de puentes sólidos no pueden ser divididos en sus partículas originales mediante la aplicación de tratamientos mecánicos, y para obtener una separación se debe presentar una fractura del sólido, con lo cual, las partículas resultantes no son idénticas a las originales. Esto es significativamente diferente a los enlaces sólidos, en los que intervienen las interacciones interparticulares señalados en el párrafo anterior, en donde los aglomerados formados por estos últimos, pueden ser separados en sus partículas primarias. (5)

### 3.2 ETAPAS DEL PROCESO DE COMPACTACIÓN

La transformación de un polvo más o menos poroso en un compacto de baja porosidad de consistencia estable y forma definida, por la aplicación de una fuerza de compactación, involucra varios mecanismos físicos y fisicoquímicos, donde el proceso se realiza por una secuencia de etapas como las que se señalan a continuación:

1. Reordenamiento de partículas
  2. Deformación elástica de partículas
  3. Deformación plástica de partículas
  4. Fragmentación de partículas
  5. Formación de enlaces interparticulares
- 
- I. Inicialmente, las partículas son re-ordenadas en la matriz, como resultado de su acercamiento, que depende de la naturaleza, volumen de las cargas y características del empacamiento de las partículas.
  - II. La reducción subsiguiente del volumen compactado se acompaña de una deformación inicial elástica y posteriormente plástica. La deformación elástica es reversible, mientras que la deformación plástica es irreversible y se observa en una parte de la partícula, o en toda la masa. Durante estas etapas algunos materiales se fragmentan en pequeñas partes discretas. (3-5)

A medida que decrece el volumen compactado, los fragmentos de la partícula encuentran normalmente nuevas posiciones y cuando la presión aplicada incrementa el número de las partículas, algunas pueden sufrir nuevamente una deformación elástica y/o plástica.

Por lo anterior, durante la compresión una partícula individual puede pasar a través de uno o diferentes procesos varias veces y como consecuencia, se incrementa la superficie y proximidad entre partículas, generando fuerzas de atracción y/o enlaces entre ellas. Este proceso de reducción de volumen es un proceso endotérmico porque consume energía y normalmente incrementa el área superficial total de las partículas capaces de generar fuerzas de atracción interparticular; en cambio la formación de los enlaces interparticulares y puentes sólidos regularmente es un proceso exotérmico, por lo cual se libera energía del sistema.

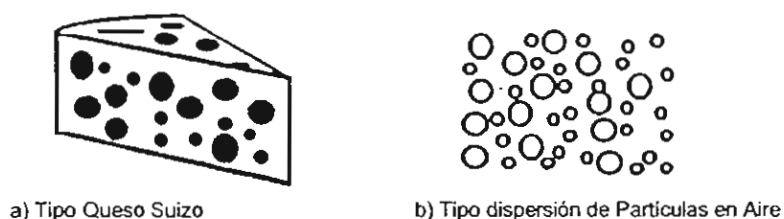
Algunos ejemplos de materiales farmacéuticos que muestran una deformación plástica son: cloruro de sodio, celulosa microcristalina y almidón. Algunos ejemplos de materiales que se fragmentan son: lactosa cristalina, sacarosa, fosfato de calcio y carbonato de calcio.

En la elaboración de comprimidos o tabletas la mayoría de los materiales empleados poseen comportamientos elásticos y plásticos, o en su defecto, se mezclan componentes con propiedades elásticas y plásticas. Por otra parte, el mecanismo de reducción del volumen que domina para un material en particular, también depende de factores tales como la temperatura y la velocidad de compactación. Así, durante la compresión a bajas temperaturas y alta velocidad, generalmente ocurre una consolidación por fragmentación. (2)

### 3.2.1 Descripción Física de una Tableta

Para presiones de compactación que no excedan 300 - 500 MPa, la porosidad final del compacto es 1 a 25%, dependiendo de la compresibilidad del polvo. Los dos modelos extremos que se muestran en la figura 3, pueden ser usados para describir la distribución de esta fase gas / sólido,

Fig. 3 Modelos para describir la estructura física de una tableta



En el primero (fig 3a), el aire puede distribuirse como una fase dispersa en unidades individuales incorporada en una fase sólida continua (como queso suizo) donde los poros son considerados como poros intraparticulares en una partícula grande (la tableta).

En el segundo (fig 3b), el aire puede estar distribuido como una fase continua, en el cual se encuentran dispersas unidades sólidas particulares. En este caso, las partículas sólidas individuales están separadas por alguna distancia y en la tableta se observaran poros continuos.

Estos modelos son útiles para describir las propiedades de permeabilidad y área superficial permeable de las tabletas, cuando son penetradas por el agua; si los puentes sólidos se formaron fácilmente debido a la fusión de materiales, el primer modelo puede ser adecuado. Este es el caso de algunos materiales poliméricos con un bajo punto de fusión. Sin embargo, para materiales comunes de tableteado existe gran evidencia que soporta que su porosidad se describe mejor con el segundo modelo. (2)

### 3.2.2 Factores Primarios y Secundarios que Determinan la Resistencia a la Ruptura de las Tabletas

Durante la compactación de los polvos, hay dos factores que pueden ser clasificados como factores primarios del proceso de formación del compacto: 1) el mecanismo de enlace dominante y 2) el área superficial sobre los cuales estos enlaces son activos. Sin embargo para materiales farmacéuticos, dichos factores no han sido evaluados en detalle. En vez de esto, se ha analizado el efecto de factores indirectos o secundarios, los cuales incluyen: 1) tamaño (distribución) de las partículas y 2) su forma y textura superficial; así la resistencia a la ruptura de las tabletas, conocida también como dureza, se utiliza como una medida de la compactabilidad de uno o más materiales en polvo, o con distintos grados de agregación.

Por otra parte, la propiedad de reducción de volumen de un material sólido, denominada compresibilidad, debido a la deformación elástica y/o deformación plástica y a la fragmentación de las partículas, por efecto de la presión de compactación, proporciona también información sobre la dureza de las tabletas y su dependencia de los factores secundarios antes señalados.

#### 3.2.2.1 Área Superficial de Enlace

El término de área superficial de enlace es definido como la superficie efectiva que interviene en la atracción interparticular en los materiales sólidos. En el caso de puentes sólidos el término corresponde al área de contacto, donde intervienen las fuerzas intermoleculares y esto lo hace mas difícil de definir. Dicha área, puede ser estimada a partir de la medición directa del área superficial del material antes y después de la compactación, y se puede determinar con mayor exactitud en materiales que fragmentan fácilmente.

Sin embargo, en la práctica muchos polvos poseen aparte de su área superficial visible, una área superficial interna, la cual es pequeña y muchas veces despreciable para efectos prácticos, en cristales densos sólidos tales como el cloruro de sodio, pero en cuerpos porosos como la celulosa microcristalina y el carbonato de calcio, el área superficial interna puede considerarse más grande que el área superficial externa. De este modo el área superficial de enlace es una función de varios factores secundarios.

Debido al origen complejo de área superficial de enlace, es difícil definirla exactamente, y por consecuencia las determinaciones experimentales son difíciles de hallar en la literatura. En vez de una medición directa del área superficial de enlace, han sido medidos los factores secundarios y correlacionados con la resistencia a la ruptura de las tabletas.

Para determinar la superficie final de enlace, es importante considerar la elasticidad de los materiales; esta propiedad normalmente no es medida, pero puede ser determinada a través del recobro axial elástico de una tableta recién formada. Una elasticidad exagerada de las partículas puede causar una disminución drástica en la resistencia a la ruptura de las tabletas, debido al rompimiento de enlaces interparticulares, reduciéndose de este modo el área superficial de enlace. (3,4)

#### 3.2.2.2 Mecanismos de Unión

Los mecanismos generales de unión cohesivos y adhesivos entre partículas, han sido clasificados en 5 tipos:

1. Puentes sólidos (sinterizado, fusión, cristalización, reacción química y aglutinación con endurecedores)

2. Enlaces debido a los líquidos móviles presentes en la interfase sólidas (capilaridad o fuerzas de tensión interfacial)
3. Puentes no móviles debido a los agentes aglutinantes (aglutinantes viscosos y capas de adsorción)
4. Atracciones entre partículas sólidas (fuerzas moleculares y electrostáticas)
5. Enlaces relacionados con la forma de la superficie sólida (atrapamiento mecánico)

En general, esta clasificación ha sido bien aceptada en la literatura científica. En el caso de la compactación de polvos secos cristalinos, se ha sugerido que los mecanismos de unión de mayor importancia pueden restringirse a las clases 1 y 4, y tal vez a la clase 5. Sin embargo, no puede excluirse que la presencia de líquidos en un compacto puede ser significativa para la resistencia de la tableta, y se ha discutido si el cambio es debido a un efecto propio del líquido durante la compresibilidad del polvo, o a la naturaleza de las interacciones partícula - partícula.

En la compresión de polvos secos, los tipos de enlace dominantes en la adherencia de las partículas que determinan la resistencia a la ruptura del compacto, pueden ser simplificados en 3 tipos.

- 1) Puentes sólidos (debido a la fusión)
- 2) Fuerzas de atracción dependientes de la distancia interparticular (fuerzas intermoleculares)
- 3) Atrapamiento mecánico

El primer tipo corresponde a enlaces fuertes, donde se ha establecido una área de contacto verdadera entre partículas adyacentes, tales como los puentes sólidos debido a la fusión, la difusión de átomos entre superficies y por la recristalización de material soluble en los compactos.

El segundo puede ser descrito como fuerzas débiles que actúan en función de la distancia. El término fuerzas intermoleculares es usado en este caso como una denominación colectiva de todas las fuerzas de enlace que actúan entre superficies separadas por una distancia, de este modo, el término incluye fuerzas de Van der Waals, fuerzas electrostáticas y puentes de hidrógeno. Las fuerzas dominantes de interacción entre superficies sólidas son las fuerzas de Van der Waals, que operan en vacío, gas y ambientes líquidos, a una distancia aproximadamente de 100 - 1000 Å; los puentes de hidrógeno son predominantemente interacciones electrostáticas y pueden ocurrir inter e intramolecularmente. Estos enlaces son de especial importancia para varios aglutinantes de compresión directa, tales como el Avicel, Star- Rx 1500 y los diferentes tipos de lactosa.

Cabe señalar por otra parte, que las fuerzas electrostáticas son neutralizadas con el tiempo por la descarga eléctrica en compactos almacenados a humedad ambiente o en líquidos; esta descarga es relativamente rápida por la alta difusividad de las cargas en el líquido o en las capas adsorbidas de líquido.

Los puentes sólidos pueden ser detectados por la medición de resistividad, la conducción eléctrica encontrada en los compactos elaborados con polvos metálicos o materiales poli – cristalinos. La cantidad de electricidad que viaja entre los diferentes cristales y puentes líquidos, es un caso ideal, proporcional al área de contacto real entre superficies.

Finalmente, el término atrapamiento mecánico es usado para describir el enganchamiento y entrelazamiento del material compactado. Así, se ha determinado que materiales que enlazan predominantemente por este mecanismo, requieren de una alta fuerza de compresión, tienen baja resistencia mecánica y un tiempo de desintegración extremadamente largo. Una descripción más limitada de este mecanismo de enlace indica que depende de la forma y estructura superficial de las partículas, por ejemplo agujas de fibra largas y partículas irregulares tienen



alta tendencia a engancharse y enlazarse durante la compactación, comparada con partículas esféricas y lisas.

### 3.2.3 Ventajas del Uso de Materiales que Fragmentan

Algunas posibles ventajas del uso de materiales con una alta tendencia de fragmentación en la elaboración de tabletas, son las que se presentan a continuación:

1. Menor sensibilidad a cambios en tamaño y forma de partícula
2. Menor sensibilidad a admitir lubricantes
3. Menor sensibilidad a los cambios en la velocidad de carga
4. Mayor compactabilidad (cuando se adiciona un material elástico)

Diferentes estudios de resistencia a la ruptura de las tabletas han demostrado que los materiales con una alta tendencia a la fragmentación solo son dependientes del tamaño inicial de la partícula, forma superficial y textura, además de la velocidad de carga. En este caso se sugiere que los materiales fragmentados en general tendrán una alta superficie de enlazamiento y formarán compactos resistentes, proporcionando componentes elásticos muy limitados.

Las tabletas con más alta resistencia son producidas con materiales que poseen un componente de baja elasticidad durante la consolidación, que tienen una alta área superficial y que además pueden desarrollar las fuerzas intermoleculares ya señaladas. (2,31)

### 3.2.4 Uso de Lubricantes

En el campo de la elaboración de las formas farmacéuticas sólidas, los lubricantes representan una clase importante de excipientes. Estos materiales disminuyen la fricción interparticular durante la fase de densificación, y entre el material con las paredes de la matriz de compresión durante la fase de expulsión del compacto.

Estos productos regularmente son materiales de naturaleza hidrofóbica, en donde dominan las interacciones de London. Desafortunadamente, esto induce dos efectos negativos en los compactos: la disminución de la resistencia a la tensión y la disminución en la velocidad de liberación del fármaco.

Estos efectos son particularmente importantes en el estearato de magnesio, el lubricante más comúnmente utilizado en la elaboración de tabletas; por esta razón, se han propuesto diferentes lubricantes nuevos, que son menos hidrofóbicos. Uno de éstos es el gliceril behenato y más recientemente, se ha introducido en el mercado farmacéutico una mezcla de glicerol y behenato de polietilenglicol.

Como el behenato de polietilenglicol es una sustancia ambifílica, puede ser usado para mejorar la solubilidad acuosa o características de disolución de compuestos pobremente solubles. (37)

El mecanismo por el cual la presencia del lubricante disminuye la resistencia a la tensión de las tabletas, es el recubrimiento que producen sus partículas finas sobre la superficie de las partículas de los otros excipientes y fármaco, bloqueando así el enlace interparticular.

La fragmentación de las partículas quebradizas origina áreas de superficie nuevas no expuestas, reduciendo el efecto del lubricante en la resistencia a la tensión. La deformación dúctil, no produce el mismo efecto en la formación de nuevas superficies y la resistencia a la tensión de materiales dúctiles, es generalmente más

sensible a los lubricantes. La sensibilidad en la resistencia a la tensión por la adición de un lubricante, puede ser usada para seleccionar o identificar el mecanismo de consolidación. (37 - 39)

Considerando que el principal efecto de la formación de películas de estearato de magnesio en la resistencia de compactos, es reducir el enlazamiento por fuerzas intermoleculares entre las partículas del material, si estas fueran la única forma de enlace presente y no ocurriera fragmentación o ruptura de la película del lubricante, se esperaría una resistencia a la ruptura cercana a cero.

La resistencia del compacto disminuirá a concentraciones altas de estearato de magnesio, por lo cual idealmente esta propiedad refleja la contribución relativa de los puentes sólidos al total de la resistencia del compacto. (40 - 44)

En los últimos años se ha demostrado que las interacciones entre partículas se ven afectadas por el comportamiento de relajación de las tabletas. Las tabletas producidas con materiales con baja atracción interparticular tienden a sufrir más relajación que las tabletas que son fabricadas con materiales donde las atracciones interparticulares son altas. Sabiendo que el estearato de magnesio afecta el enlazamiento interparticular y que el recubrimiento tiene un efecto en la relajación de las tabletas inmediatamente después de la compresión, se puede asumir que este es un excipiente que altera las propiedades de relajación de la tabletas. (4,5)

### 3.2.5 Comportamiento de Deformación de los Polvos

La propiedad del material que predominantemente afecta el tableteado de polvos es el comportamiento de deformación bajo presión. La característica de deformación puede ser elástica, plástica, quebradizo fractura o una combinación de estos mecanismos. Varios parámetros que caracterizan este fenómeno en un polvo, incluye el modulo de Young, relación Poisson, estrés de cesión y resistencia a la fractura.

La deformación elástica es independiente del tiempo, es reversible en una partícula y puede crear fuerzas residuales en el compacto durante la fase de decompresión del ciclo de compresión. La fuerza aplicada en un polvo, dividido por el área superficial del compacto es llamada "tensión". La aplicación de una fuerza (tensión) causa un cambio en dimensiones por ejemplo un cambio en el volumen relativo y la magnitud del cambio es llamada "estiramiento". En el gráfico de tensión versus estiramiento de un material, la porción lineal corresponderá al comportamiento establecido por la ley de Hook y la constante de proporcionalidad entre la tensión y el estiramiento esta dado por el denominado módulo de Young.

Así para una deformación elástica, el modelo matemático que le explica es:

$$\sigma_d = \epsilon E$$

Donde E es el módulo de Young de elasticidad del material,  $\epsilon$  es la deformación de estiramiento y  $\sigma_d$  es la tensión de deformación.

Por su parte, la deformación plástica es la deformación permanente de las partículas la cual estará controlada por la tensión aplicada. La cantidad de deformación dependerá del tiempo total de compresión, tiempo de contacto o la velocidad de aplicación de la fuerza de compresión y del tiempo en el cual el material es sujeto a la fuerza máxima (tiempo de residencia).

La deformación plástica facilita la formación de regiones de contacto permanente partícula - partícula durante la compactación, y está dada por:

$$\sigma_d = \sigma_y$$

donde  $\sigma_y$  es la tensión de cesión del material, mas allá de la cual, el material no es elástico. Cuando la tensión de cesión es excedida, el material puede fluir o quebrarse durante la compactación.

La resistencia a la fractura determina el valor al cual las partículas o regiones interparticulares se rompen o fracturan durante la compactación. Para materiales con mecanismo de fractura quebradizo se cumple con la siguiente ecuación: (4)

$$\sigma_d = A K_{Ic} / \sqrt{d}$$

Donde  $K_{Ic}$  es el factor de intensidad de tensión crítica del material y provee un indicador de la tensión requerida para producir la propagación de la ruptura;  $d$  es el diámetro de la partícula y  $A$  es una constante dependiente de la geometría y forma de aplicación de la tensión.

### 3.2.6 Relación Fuerzas de Compresión y Resistencia de las Tabletas

El efecto de la fuerza de compresión en la fortaleza de las tabletas, es originado por la operación de una tableteadora, a una velocidad dada y en un intervalo de fuerzas de compresión. La dureza y friabilidad de las tabletas resultantes, son evaluadas para obtener un intervalo de fuerzas de compresión, que permitan optimizar las mejores formulaciones.

Los perfiles de fuerza de compresión versus dureza o resistencia a la fractura, proveen información para limitar las fuerzas de compresión durante el tableteado, evitando la laminación y el descarapelamiento. La pendiente de estas curvas provee información cualitativa acerca de la habilidad del material para producir tabletas fuertes. Un valor muy alto de la pendiente puede sugerir problemas potenciales en los procesos de producción con un pequeño cambio en la fuerza de compresión, pudiendo significar un incremento sustantivo en la dureza de las tabletas, lo cual, puede dar como resultado, un descarapelamiento, variación en la desintegración o en la disolución de las tabletas resultantes.

La dureza o resistencia a la fractura  $F$ , mide la fuerza aplicada en sentido diametral sobre la superficie plana de un compacto, que produce la fractura de la tableta; está en función de la geometría del compacto y no está relacionada con el modo de fractura o de las dimensiones del mismo.

La dureza de las tabletas puede afectarse por la presencia de lubricantes, su concentración, estado de subdivisión y localización de las partículas, por el proceso de compresión (ya sea por vía húmeda o compresión directa), el tiempo y escala de mezclado, almacenamiento, fuerza de compactación, variación y tiempo de consolidación, tiempo de residencia de la fuerza, el tiempo de residencia de la tableta dentro de la matriz y por la expulsión, al igual que por la cantidad de enlaces presentes y la porosidad inicial de las partículas del polvo.

La dureza de las tabletas es así mismo, sólo un reflejo limitado de las propiedades de compresión de los materiales iniciales. Dado que la mayoría de los sólidos se deforman plástica y elásticamente, o se fracturan bajo la influencia de la fuerza aplicada, la medición de la fuerza final requerida para producir fractura en la tableta no refleja verdaderamente las condiciones de compactación. (2 - 4)

### 3.3 EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE LA DEFORMACIÓN Y DE LA COMPRESIBILIDAD

La evaluación del comportamiento a la deformación y de la compresibilidad de polvos, es llevada a cabo usando numerosas técnicas. Estas técnicas incluyen la medición de los cambios en la densidad del lecho de polvos o de la porosidad durante la compresión, el efecto de la velocidad del punzón, el índice de sensibilidad a la velocidad - estiramiento, la relajación tensión - estiramiento, la transmisión de la tensión durante la compresión, el trabajo involucrado en la compactación, los perfiles de compactación fuerza versus tiempo, y la recuperación elástica durante múltiples compresiones. (4,5)

### 3.3.1 Cambios en la Densidad del Lecho de Polvos o en la Porosidad durante la Compresión

La densidad o porosidad del lecho de polvos durante el tableteado, cambia a medida que la fuerza de compactación se aplica. Esta reducción en el volumen o incremento en la densidad del compacto con respecto a la aplicación de la fuerza, puede ser estudiada usando la ecuación de Heckel:

$$\ln(1/1-D) = K_h P + A_h$$

Donde: D es la densidad relativa del compacto en la matriz a la presión P.  
K<sub>h</sub> y A<sub>h</sub> son los coeficientes de regresión de la porción lineal de la curva.

La densidad relativa provee información acerca de la fracción sólida de una columna de polvo porosa y está dada por:

$$D = \rho_A / \rho_T$$

Donde  $\rho_A$  es la densidad aparente obtenida a partir del peso y dimensiones de la columna del polvo, y  $\rho_T$  es la densidad de las partículas o densidad verdadera del material sólido. Los resultados de la medición de la densidad aparente son sensibles a los equipos de prueba, incluyendo los transductores, amplificadores y convertidores análogos digitales. (4 - 5)

La constante A<sub>h</sub> está en función de un intervalo de presiones aplicadas o del volumen original del compacto. Su valor puede estar relacionado a la densificación durante el llenado de matriz y al reordenamiento de partículas antes del enlazamiento, y puede no ser una constante real.

Por otro lado, el recíproco de  $K_h$  es la presión de cesión principal,  $P_Y$

$$P_Y = 1 / K_h$$

Una limitante al uso de este modelo, en la descripción del proceso de compactación que existen desviaciones considerables de los datos experimentales tanto a presiones bajas como altas, debido al reordenamiento de partículas y a la tensión de endurecimiento respectivamente, sin embargo en presiones intermedias existe una relación lineal. Se ha resaltado que los resultados de la presión de cesión, son afectados por las mediciones de la densidad (a presión cero y durante la aplicación de la presión), la historia del polvo, dimensiones de la matriz y punzones, velocidad de compactación, tiempo de contacto, estado y tipo de lubricación, y técnica usada para medir las dimensiones del compacto.

La ecuación de Heckel es aplicable a sistemas que deforman plásticamente, pero las desviaciones de la linealidad a bajas presiones tienden a sugerir un mecanismo de compresión alternativo, tal como fractura. La ecuación de Heckel se ha usado para distinguir tres diferentes tipos de mecanismos de reducción de volumen debido a los efectos de la tensión en la densidad del polvo.

La aplicación de la ecuación de Heckel a la compactación de polvos farmacéuticos permite una interpretación del mecanismo de consolidación mediante la medición de la presión de cesión del polvo en estudio. Las gráficas obtenidas a partir de este modelo, solo son lineales a presiones de compactación superiores a las que han dado lugar al proceso de empaquetamiento de las partículas (5). Heckel sugiere que la región inicial de una curva puede ser atribuida al movimiento de las partículas y al re-arreglo dentro de la cavidad de la matriz, en ausencia de enlaces interparticulares; esta etapa es denominada proceso de empaquetamiento, seguido por el proceso de consolidación; la presión de cesión es calculada en la porción lineal de este intervalo.



Así, mediante la compresión de diferentes fracciones de tamaño de partícula de varios polvos, se clasificaron las curvas de los materiales como tipo A, B y C. En las curvas de los materiales tipo A, la variación en la densidad inicial, da lugar a diferentes densidades finales bajo las tensiones aplicadas. Las diferentes fracciones de tamaño de partícula tienen diferentes empacamientos iniciales y las gráficas permanecen paralelas cuando la presión de compresión se incrementa. Esta densificación se lleva a cabo por flujo plástico precedido por un reordenamiento de partículas.

En las curvas de los materiales tipo B, independientemente de la densidad inicial, se observa una relación lineal arriba de ciertas presiones, y por abajo de éstas son ligeramente curvadas las etapas iniciales de compactación. La densificación de polvos ocurre por fragmentación de las partículas. La estructura inicial de la columna de polvos es completamente destruida por fragmentación y por lo cual, la diferencia en el empacamiento inicial no tiene efecto en la densificación posterior.

En las curvas de los materiales tipo C, las gráficas tienen una etapa inicial lineal después de la cual fortuitamente, sólo son observadas reducciones insignificantes de volumen. La densificación de polvos se lleva a cabo por flujo plástico pero no se observa un reordenamiento inicial en las partículas. (4 - 5)

### 3.3.2 Comportamiento de compactación de los polvos

La aplicación de presión a un polvo, da como resultado la reducción en su volumen, debido al reordenamiento y fractura de las partículas y su deformación elástica y plástica. Uno de los métodos usados para tratar de determinar el mecanismo de la reducción del volumen, es la medición de los cambios en la porosidad durante la compactación.

La siguiente ecuación puede ser usada para determinar el porcentaje de porosidad:

$$\epsilon (\%) = 100 \times (1 - (V_t / V_c))$$

Donde:  $V_t$  = Volumen verdadero del material

$V_c$  = Volumen del compacto a la presión dada

La porosidad inicial, es donde el punzón superior apenas toca la superficie del polvo y la porosidad mínima esta dada a la presión máxima aplicada. La siguiente relación entre P y  $\epsilon$  es propuesta por Walker (23):

$$1 / (1 - \epsilon) = K_p \log P + A_p$$

Donde: P es la presión de compactación

$K_p$  y  $A_p$  son las constantes de regresión.

Walker observó que los valores de  $K_p$  de materiales que deforman plásticamente, fueron mayores que la de los materiales que se fracturan, pero esta correlación puede no ser tan evidente en algunos materiales. Walker estableció que valores altos de la relación  $A_p/K_p$ , son producidos por las tabletas de menor resistencia. Quizás el factor más obvio en la falta de congruencia con la ecuación, es el comportamiento anómalo del Avicel, un fenómeno reportado por diferentes autores. (5, 23)

Este modelo considera la reducción del volumen de la columna de polvo durante el ciclo de compresión, hasta alcanzar la máxima fuerza, pero para su aplicación habrá que considerar o asociar los resultados, con la recuperación elástica después de la aplicación de la fuerza de compresión.

### 3.3.3 Compactabilidad de Polvos Farmacéuticos

A presiones de compactación bajas, los enlaces al interior de la tableta son pobres, porque existe una distancia relativamente grande entre las partículas. Las tabletas incrementan su dureza lentamente; cuando la presión de compactación se incrementa, esta distancia progresivamente disminuye hasta alcanzar una distancia crítica, donde las partículas están lo suficientemente cerca, para formar un enlace efectivo; entonces la dureza de la tableta se incrementa rápidamente, de acuerdo a la superficie de las partículas que potencialmente pueden crear enlaces.

Este proceso disminuye los espacios vacíos en la tableta y al mismo tiempo aumenta la posibilidad de generar más enlaces, de tal forma que se alcanza una tableta resistente con una porosidad cero o cercana a cero. (20 - 22)

La compactabilidad ha sido descrita con un modelo matemático descrito por Villafuerte y Medécigo en diversos trabajos: (20 - 22)

$$\ln ( -\ln (1 - D/D_{\max} )) = K_v \ln P_c + A_v$$

Donde: D = Resistencia a la tensión de la tableta elaborada a la fuerza de compresión  $P_c$

$D_{\max}$  = Resistencia a la tensión máxima, a porosidad  $\approx 0$

$P_c$  = Fuerza compresión

Como una consecuencia del proceso de compactación que ocurre en tres etapas:

1. Reordenamiento de partículas
2. Deformación de las partículas en los puntos de contacto (elástico-plástico)
3. Fragmentación

Se obtiene un incremento en la superficie de contacto, promoviendo la interacción intermolecular en los puntos de contacto y su posterior enlace.

La presión aplicada durante la compactación, empuja las partículas unas con otras y las deforma. Debido a la fricción interparticular y a la fricción entre ellas en la pared de la matriz, la tensión generada en cada partícula es diferente. La heterogeneidad en la transmisión de la fuerza, debido al gran número de partículas causa el re-arreglo o reacomodo, unas son elásticamente o plásticamente deformadas, mientras que otras son fracturadas, dando como resultado una formación aleatoria de enlaces interparticulares. La formación de estos enlaces entre partículas vecinas, se ha llamado “percolación de enlaces”

En una percolación de enlaces aleatoria, la probabilidad de enlace ( $p$ ) puede asumir valores entre 0 y 1. Cuando  $p = 1$  todos los enlaces se han formado y la resistencia de la tableta se encuentra en un máximo, esto es, cerca de la porosidad cero. La ecuación anterior, relaciona la probabilidad de enlace ( $D/D_{max} = p$ ) a la presión de compactación  $P_c$ . (20)

De acuerdo al modelo de Villafuerte y col., que relaciona la resistencia a la tensión de las tabletas y la presión en la compactación de mezclas binarias o terciarias, se obtendrá un punto de inflexión en la pendiente, que corresponde a la proporción de los componentes de la mezcla, en la que la fase dispersa de la matriz de la tableta ha pasado a ser la fase continua, y viceversa. (20) Por lo tanto, la percolación de enlaces y la resistencia a la tensión de la tableta, va a ser diferente.

### 3.3.4 Aplicaciones de Técnicas del Análisis de Datos de Compactación

Algunas publicaciones recomiendan varios métodos para el estudio de los parámetros de compactación más importantes; así, se ha observado que las ecuaciones más comúnmente usadas, se basan en la relación entre la presión

aplicada y la reducción de volumen y/o la resistencia a la ruptura (dureza) de un material compactado.

Se ha encontrado que estas ecuaciones son usadas para determinar las etapas de compactación y los mecanismos predominantes. En muchos casos, especialmente después de la introducción de las tableteadoras instrumentadas, estas relaciones son establecidas por la determinación del volumen de los compactos fuera de la matriz, las cuales presentan valores diferentes que cuando están dentro de la matriz. Por lo tanto, es crítico que la captura de los datos y los métodos de análisis se apliquen consistentemente para todos los materiales en estudio, lo que permite minimizar la ocurrencia de conflictos sobre el comportamiento de compactación del mismo material, o bien para comparar datos obtenidos de varios materiales.

Generalmente, se requiere de más de una técnica de evaluación, para incrementar la validez de las conclusiones obtenidas a partir de los resultados de los estudios de compactación. (5)

#### 3.4 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC) APLICADA EN LOS ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD DE MATERIALES FARMACEUTICOS

La calorimetría diferencial de barrido, mide el flujo de calor que requiere una muestra dada con respecto a una referencia térmicamente inerte, cuando ambas son sometidas a un cambio lineal en la temperatura, como una función del tiempo.

Como la muestra y la referencia son calentadas desde el inicio bajo el mismo programa de temperatura puede suceder que:

1. La muestra no sufra ningún cambio a lo largo del intervalo de calentamiento, por lo que la temperatura de la referencia, será igual a la temperatura de la muestra.
2. La muestra sufre una transición (cambio en su estructura y/o composición) en donde el material usa la energía suministrada durante un intervalo de temperatura, mientras ocurre el cambio. Se presenta una diferencia entre la temperatura de la muestra y la de referencia.

La gráfica de flujo de calor contra temperatura se denomina curva de comportamiento térmico (termograma) y permite evaluar diversos tipos de comportamiento de los sólidos cuando ganan o pierden calor.

Es importante mencionar que se denomina endoterma a todo aquel cambio físico o químico, donde existe una absorción de calor para que ocurra el cambio o transición de fase, y se denomina exoterma, a todo aquel cambio en el que se libera calor como consecuencia del mismo.

Existe un acuerdo internacional, que es la recomendación de la ICTA, referente a la representación del flujo de calor versus temperatura o el tiempo, en donde se recomienda que la representación para procesos endotérmicos, sea hacia el lado positivo y exotérmicos sean hacia el lado negativo.

La caracterización calorimétrica de diferentes materiales involucra propiedades tales como: punto de fusión, punto de ebullición, temperaturas de transición de procesos tales como deshidratación (desolvatación), cristalización, oxidación, descomposición y la cuantificación de sus respectivos calores de transición que se asocian a endotermas, exotermas o cambios en la línea base. (45)

Durante la formulación de candidatos a nuevos medicamentos o para la reformulación de los productos existentes, es una ventaja para el formulador farmacéutico, conocer rápidamente la existencia de interacciones del o los fármacos con los excipientes o entre excipientes, las cuales puedan afectar la estabilidad y el comportamiento tecnológico de la forma farmacéutica final.

Las formulaciones de tabletas generalmente contienen: diluyentes, aglutinantes y lubricantes, por lo que debe ser considerada la compatibilidad en la selección de los excipientes de cada clase, y debe ser probada aproximadamente en la proporción prevista para cada uno de ellos en la forma farmacéutica.

Las interacciones sólido – sólido, pueden dar como resultado una disminución en los puntos de fusión o el desarrollo de un evento térmico en la mezcla, que no se observa en el comportamiento térmico individual, lo cual puede ser evaluado mediante análisis térmico diferencial (DTA Differential Thermal Analysis) o DSC (Differential Scanning Calorimetry).

La interpretación de los datos térmicos no es siempre directa, por ejemplo: cuando dos sustancias se mezclan, la pureza de cada una se reduce y generalmente da como resultado, una disminución en los puntos de fusión. Sin embargo, si la interacción es extremadamente débil o no existe, no se presenta la reducción en los puntos de fusión; por otro lado, un cambio grande en los puntos de fusión significa que existe una fuerte interacción, sin embargo, esto no significa que exista un problema de estabilidad química. (45 - 48)

### 3.5 PROPIEDADES DE LOS MATERIALES UTILIZADOS EN ESTE ESTUDIO

#### 3.5.1 Maltosa Cristalina (Advantose 100<sup>®</sup>) (50, 51)

Descripción:	Carbohidrato disacárido en polvo secado por aspersión, inodoro, y tiene un sabor dulce aprox. 30% del azúcar.
Fórmula empírica:	$C_{12} H_{22} O_{11}$
Masa molecular:	342.31
Solubilidad:	Muy soluble en agua, muy ligeramente soluble en etanol y prácticamente insoluble en éter
Densidad:	0.67 – 0.72 g / cm <sup>3</sup> (aparente) 0.73 – 0.81 g / cm <sup>3</sup> (compactada)
Área superficial:	0.08 m <sup>2</sup> / g
Punto fusión:	120 – 125 °C 102 - 103°C (descomposición)
Humedad:	7.0 % máximo
pH (10% p/v):	4.5 – 6.5
Ensayo maltosa (base seca)	92.0 % mínimo
Ensayo glucosa (base seca)	3.0 % máximo
Arsénico	2 ppm máximo
Metales pesados (plomo)	5 ppm máximo
Residuo de ignición	0.05 % máximo
Referencias Farmacopeicas	JP
Propiedades farmacotécnicas	Forma esférica con excelente flujo
	Mejora flujo y compresibilidad de materiales poco densos
	Produce buena desintegración por si sola y mejora la desintegración de otros excipientes tales como manitol, lactosa y celulosa microcristalina
	No higroscópica
	“ Propiedades de flujo del fosfato calcio, la compresibilidad de la celulosa microcristalina y una mejor solubilidad que la lactosa”
Recomendaciones	Puede ser usada con materiales de poca densidad
	Tolera variaciones en niveles de lubricantes
	Produce tabletas estables
	Estable a varios tiempos de mezclado



### 3.5.2 Celulosa Microcristalina (Avicel PH200®) (49, 50)

Descripción:	Polvo de celulosa purificada, parcialmente depolimerizada compuesta de partículas porosas de color blanco a casi blanco, inodora, sin sabor,
Fórmula empírica:	$C_6 H_{10} O_5)_n$ n = 250
Masa Molecular:	≈ 36 000
Solubilidad:	Ligeramente soluble en sol 5% p/v de NaOH, prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de disolventes orgánicos
Punto fusión:	260 - 270 °C
Humedad:	5 % máximo
pH :	5.0 – 7.5
Ensayo celulosa (base seca)	97.0 – 102 %
Cenizas sulfatadas	0.1% máximo
Residuo de ignición	0.05% máximo
Metales pesados (plomo)	10 ppm máximo
Residuo de ignición	0.05 % máximo
Referencias farmacopeicas	USP, Eur Phar, FEUM, JP
Propiedades farmacotécnicas	Forma esférica porosa con excelente flujo
	Material altamente compresible
	Propiedades lubricantes y desintegrantes
Recomendaciones	Adsorbente 20 – 90%
	Antiadherente 5 – 20%
	Diluyente 20 – 90 %
	Desintegrante 5 – 15%

### 3.5.3 Gliceril Behenato (Compritol 888 ATO®) (50, 52)

Descripción:	Polvo blanco compuesto de partículas uniformes esféricas o polvo ceroso
Fórmula empírica:	Mezcla de diacilglicerol principalmente dibehenoilglicerol con mono- y triacilgliceroles
Solubilidad:	Soluble en cloroformo, diclorometano y metanol caliente, prácticamente insoluble en metanol, hexano aceite mineral y agua
Punto fusión:	65 – 77°C
Tamaño de partícula:	30 µm < d 50 < 40 µm
Contenido de agua:	1.0 % máximo
Índice acidez:	No mayor 4.00 mg KOH / g
Índice saponificación:	145 a 165 mg KOH / g
Índice peróxido:	No mayor de 6.0 meq O <sub>2</sub> / kg
Contenido de glicerol libre:	No mayor de 1.0 %
Cenizas:	No mayor de 0.10 %
Contenido níquel	No mayor de 1 ppm
Impurezas orgánicas volátiles	Conforme (producción libre de solventes)
Diámetro de partícula promedio (difracción láser)	30 µm < d 50 < 40µm
Referencias farmacopeicas	USP, Eur Phar
Propiedades farmacotécnicas	Ingrediente GRAS
	Químicamente definido e inercia extrema
	Disminuye las fuerzas de expulsión y mejora la compresibilidad de tabletas y cápsulas
	Posee propiedades de enlazamiento
	No sensible a tiempos prolongados de mezclado
Recomendaciones	No interfiere con el tiempo de desintegración o liberación del fármaco
	Es compatible con una amplia variedad de materiales
	Exhibe propiedades independientes de equipos y procesos, para prevenir problemas con escalamiento Mejor desempeño que el estearato de magnesio

### 3.5.4 Estearato de Magnesio (49, 50)

Descripción:	Pólvo fino, blanco, precipitado o micronizado e impalpable de baja densidad, el polvo es de ceroso al tacto y fácilmente se adhiere a la piel
Fórmula empírica:	$C_{36}H_{70}O_4Mg$
Masa molecular:	591.34
Solubilidad:	Prácticamente insoluble en etanol, éter y agua, ligeramente soluble en benceno y alcohol caliente.
Densidad:	0.159 g / cm <sup>3</sup> (aparente) 0.286 g / cm <sup>3</sup> (compactada)
Área superficial:	1.6 – 14.8 m <sup>2</sup> / g
Punto fusión:	117 – 150°C (comercial) 126 – 130°C (alta pureza)
Humedad:	Menor 6.0 %
Ensayo Mg (base seca)	4.0 – 5.0 %
Plomo	Menor 10 ppm
Metales pesados (plomo)	Menor 20 ppm
Área superficial específica	1.6 – 14.8 m <sup>2</sup> / g
Distribución tamaño de partícula	4.931 µm 10%< 7.618 µm 25 %< 11.76 µm 50%< 16.92 µm 75%< 23.10 µm 90%<
Referencias farmacopeicas	JP, Eur Phar, USP, FEUM
Propiedades farmacotécnicas	Primordialmente usado como lubricante Barrera protectora en cremas
Recomendaciones	Puede retardar la disolución de tabletas y cápsulas Existen diferencias en la propiedades físicas y de hidrofobicidad de lote a lote Los tiempos excesivos de mezclado pueden afectar la disolución y/o dureza de tabletas

JP = Farmacopea Japonesa

Eur Phar = Farmacopea Europea

USP = Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica

FEUM = Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura farmacéutica se describe frecuentemente el uso de combinaciones de celulosa microcristalina con otros materiales, tales como lactosa, fosfatos de calcio, carbonato de calcio, etc., ya que bajo ciertas proporciones y condiciones poseen mejores características de compresibilidad y compactabilidad, que la de los materiales individuales.

La maltosa cristalina es un material de compresión novedoso, por lo cual no hay investigaciones publicadas de su comportamiento mecánico en asociación con otros materiales farmacéuticos. Aparentemente presenta grandes ventajas, como alta compresibilidad, solubilidad y flujo, que son elementos claves para el desarrollo y producción de tabletas; esta es la razón fundamental, por la que es importante realizar estudios comparativos de compactabilidad de la maltosa cristalina sola y combinada con celulosa microcristalina, de la cual existe información que avala su buen desempeño.

Por otra parte, conociendo que los agentes lubricantes son capaces de modificar las propiedades de compactabilidad y desintegración de la tabletas, también es de interés estudiar el efecto de los agentes lubricantes en la evaluación de las propiedades de compactabilidad de la mezcla secas de maltosa cristalina – celulosa microcristalina.

No existen publicaciones sobre el uso de gliceril behenato en la compactación de mezclas de maltosa cristalina y celulosa microcristalina; al igual que la maltosa cristalina, es un material novedoso, el cual podría ofrecer ventajas superiores a los lubricantes convencionales, en relación a su efecto en el tiempo de desintegración y en la disolución de tabletas farmacéuticas.

Este tipo de estudios, son necesarios durante el trabajo de diseño y formulación de tabletas o comprimidos para obtener tabletas con materiales que sean de alta compresibilidad y que cumplan con todos los parámetros fármaco – técnicos, tiempo de desintegración bajo y dureza aceptable para su manejo. Los resultados pueden ser orientados a generar metodología aplicable a la fabricación de tabletas de liberación inmediata, así como de tabletas masticables, y en virtud de la naturaleza de los materiales, también como base para sistemas de liberación controlada.

## 5. HIPÓTESIS

Debido a la naturaleza físico - química de la maltosa cristalina, celulosa microcristalina, gliceril behenato y estearato de magnesio, cuando se usan en combinación en mezclas físicas, ejercen una influencia recíproca, y en consecuencia, deben modificar las propiedades de las tabletas tales como la dureza, la densidad, la porosidad y el tiempo de desintegración.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 OBJETIVO GENERAL

Estudiar la compactabilidad de mezclas de diferentes proporciones de maltosa cristalina y celulosa microcristalina, así como el efecto de la presencia de dos lubricantes, sobre la desintegración y sobre las propiedades mecánicas de las tabletas.

### 6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 6.2.1 Comparar el grado de compactabilidad de mezclas de diferentes proporciones de maltosa cristalina / celulosa microcristalina, mediante la aplicación de algunos modelos matemáticos descritos en la literatura.
- 6.2.2 Estudiar el efecto del estearato de magnesio y gliceril behenato, sobre la compactabilidad de las tabletas elaboradas con las mezclas de maltosa cristalina y celulosa cristalina.
- 6.2.3 Estudiar el efecto del estearato de magnesio y gliceril behenato, sobre el tiempo de desintegración de las tabletas elaboradas con las mezclas de maltosa cristalina y celulosa cristalina.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1 MATERIALES

Materiales	Proveedor
Celulosa Microcristalina PH 200	FMC Inc.
Maltosa Cristalina	SPI Pharma
Estearato de Magnesio	Mallincrod
Gliceril Behenato	Gattefossé

### 7.2 EQUIPOS

- Tableteadora Excéntrica Instrumentada
- Sistema Analizador con transductores para medir fuerza de compactación en el punzón inferior, superior y fuerza de levantamiento.
- Juego de Punzones Redondos Planos de 10 mm de diámetro
- Mezclador en V PK de 5 kg de capacidad
- Durómetro con límites de 0 a 90 kP
- Desintegrador
- Vernier
- Balanza Analítica
- Termo-Balanza
- Equipo para determinar densidad compactada
- Equipo para separar sólidos por tamaño de partícula Ro-tap
- Juego de mallas de acero inoxidable de 20 cm de diámetro, No. 60, 100, 200, plato y tapa.
- Calorímetro Diferencial de Barrido



## 7.3 PROCEDIMIENTO

### 7.3.1 Caracterización fisicoquímica de maltosa cristalina y celulosa microcristalina

#### 7.3.1.1 Densidad aparente.

Se determinó la densidad aparente, de acuerdo al método general <616> descrito en la USP 25.

#### 7.3.1.2 Densidad compactada

Se determinó la densidad compactada, de acuerdo al método general <616> descrito en la USP 25, usando el equipo para densidad compactada.

#### 7.3.1.3 Índice de Carr

El cálculo del índice de Carr, se realizó utilizando los datos obtenidos de  $D_a$  y  $D_c$ , mediante la siguiente fórmula.

$$IC = ( D_c - D_a / D_c ) \times 100$$

Donde:  $D_a$ : densidad aparente y  $D_c$ : densidad compactada

Cuando el índice de Carr es: 5 – 15% el flujo se considera excelente, de 12 – 16% Bueno; de 18 – 21%, Satisfactorio, de 23 – 35% Pobre, de 33 – 38%, Muy Pobre y Mayor de 40%, Muy muy Pobre.

#### 7.3.1.4 Distribución de tamaño de partícula

La determinación de la distribución de tamaño de partícula, se realizó mediante la separación por tamices, de acuerdo al método conforme al método general <786> descrito en la USP 25.

### 7.3.1.5 Pérdida al secado

Se determinó la pérdida al secado del material sólido de acuerdo al método general <731> descrito en la USP 25.

### 7.3.2 Comportamiento térmico

Se evaluó el comportamiento térmico por calorimetría diferencial de barrido (DSC) en cada material de estudio, así como sus mezclas en distintas proporciones como se describe en la tabla 1, empleando las condiciones de trabajo de la tabla 2.

Tabla 1 Proporciones de los materiales usados en las mezclas para su análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Mezcla	% Celulosa Microcristalina	% Maltosa Cristalina	% Gliceril Behenato	% Estearato de Magnesio
1	100	0	0	0
2	0	100	0	0
3	0	0	100	0
4	0	0	0	100
5	50.0	0	50.0	0
6	99.0	0	1.0	0
7	50.0	0	0	50.0
8	99.0	0	0	1.0
9	0	50.0	50.0	0
10	0	99.0	1.0	0
11	0	50.0	0	50.0
12	0	99.0	0	1.0
13	39.5	59.5	0	1.0
14	19.5	79.5	0	1.0
15	39.5	59.5	1.0	0

Tabla 2 Condiciones de análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para las mezclas y los materiales puros

Parámetro	Condición
Peso de Muestra	2 - 10 mg
Intervalo de Temperatura	30 – 300°C
Velocidad de Calentamiento	10°C / min
Atmósfera	Argón
Tipo de Crisol	Aluminio 40µL

### 7.3.3 Estudios de comportamiento mecánico de las mezclas

#### 7.3.3.1 Elaboración de mezclas

El tamaño de lote para evaluar la compactabilidad de las mezclas fue de 1.0 kg. La tabla 3 muestra las proporciones usadas en cada mezcla y las cantidades que se pesaron.

Procedimiento: Se mezclaron las cantidades correspondientes de maltosa cristalina y celulosa microcristalina en el mezclador en V por un intervalo de 10 minutos a 17 rpm. Posteriormente, cada lote se dividió en 3 porciones iguales

Tabla 3 Proporciones de celulosa microcristalina y maltosa cristalina en las mezclas para estudiar compactabilidad

Celulosa Microcristalina		Maltosa Cristalina	
Porcentaje	Cantidad	Porcentaje	Cantidad
0	0	100	1000
10	100	90	900
20	200	80	800
30	300	70	700
40	400	60	600
50	500	50	500
60	600	40	400
70	700	30	300
80	800	20	200
90	900	10	100
100	1000	0	0

### 7.3.3.2 Compresión de las mezclas

Las mezclas elaboradas en el punto 7.3.3.1 fueron comprimidas en la tableteadora. Se ajustó el peso de las tabletas a 350 mg regulando la altura del punzón inferior y se colocó la zapata de alimentación forzada, regulando la velocidad en una escala de 2 a 3 unidades de la zapata, para obtener una variación de peso menor al 2.0% con una velocidad de compresión de 30 tab/min.

Se trabajó en un intervalo de fuerzas de compresión de 4 a 40 kN y para llegar a la fuerza de compresión deseada, se ajustó la altura del punzón superior de la tableteadora.

Se conectó el analizador a la tableteadora y se midió la fuerza de compresión en el punzón superior, punzón inferior y fuerza de levantamiento, se tomó la lectura de 10 tabletas, calculando el promedio y la desviación estándar de las lecturas de fuerza, con la ayuda del software.

Se comprimieron al menos 100 tabletas para cada condición.

### 7.3.3.3 Evaluación de tabletas

Se analizaron las tabletas obtenidas de cada fórmula, a diferentes fuerzas de compresión, usando los siguientes métodos generales de análisis: Peso promedio USP 25 <905>, Variación de Peso USP 25 <905>, Tiempo de Desintegración USP 25 <701>.

**Dureza:** Para esta prueba, se determinó la resistencia diametral a la ruptura de 10 tabletas por condición, usando un durómetro, y se calculó el valor promedio.

**Espesor:** Se midió el espesor de 6 tabletas por condición, usando el vernier y se calculó el valor promedio.

Diámetro: Se midió el diámetro de 6 tabletas por condición, usando el vernier y se calculó el valor promedio.

### 7.3.4 Efecto del lubricante en la compresibilidad

#### 7.3.4.1 Efecto del tipo de lubricante

Para evaluar el efecto del lubricante sobre la compactabilidad de las mezclas de maltosa cristalina / celulosa microcristalina, se usaron 2 lubricantes (estearato de magnesio y gliceril behenato) por separado, a la misma concentración (1%). Se tomó una fracción de ingredientes puros y de las mezclas elaboradas en el paso 7.3.3.1 con proporciones de CM de 20, 40, 60 y 80 %, y se mezclaron con cada lubricante en las condiciones ya especificadas, dando lugar a mezclas de diferentes proporciones de acuerdo a las tablas 4 y 5.

Tabla 4 Relación de mezclas preparadas para evaluar el efecto de la adición de gliceril behenato

Gliceril Behenato	Celulosa Microcristalina	Maltosa Cristalina
Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
1.0	0.0	99.0
1.0	19.5	79.5
1.0	39.5	59.5
1.0	59.5	39.5
1.0	69.5	29.5
1.0	79.5	19.5
1.0	99.0	0.0

Tabla 5

Relación de mezclas preparadas para evaluar el efecto de la adición de estearato de magnesio

Estearato Magnesio	Celulosa Microcristalina	Maltosa Cristalina
Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
1.0	0.0	99.0
1.0	19.5	79.5
1.0	39.5	59.5
1.0	59.5	39.5
1.0	69.5	29.5
1.0	79.5	19.5
1.0	99.0	0.0

#### 7.3.4.2 Compresión de las mezclas

Se procedió a comprimir y analizar las tabletas obtenidas con cada una de las mezclas, de acuerdo a los parámetros descritos en el punto 7.3.3.2 y 7.3.3.3 respectivamente.

#### 7.4 CÁLCULOS

Con las tabletas obtenidas se calculó:

a) La resistencia a la tensión a cada condición, de acuerdo a la siguiente fórmula:

(4 - 15)

$$\text{Resistencia a la tensión} = 2 \text{ dureza} / \pi \times \text{diámetro} \times \text{espesor}$$

b) El volumen de las tabletas a cada condición, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen} = \pi * \frac{1}{2} \text{diámetro}^2 * \text{espesor}$$

c) La densidad de las tabletas a cada condición, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Densidad} = \text{peso promedio} / \text{volumen}$$

d) El porcentaje de porosidad de las tabletas elaboradas a cada condición, de acuerdo a la siguiente fórmula: (18)

$$\epsilon (\%) = 100 \times (1 - (V_t / V_c))$$

Donde  $V_t$  = Volumen verdadero del material.

$V_c$  = Volumen del compacto a la presión dada

El volumen verdadero fue determinado de la misma manera, a la presión máxima aplicada, donde el material no se comprime más y permanece constante

## 7.5 MODELOS MATEMÁTICOS DEL PROCESO DE COMPACTACIÓN

7.5.1 Se construyeron las gráficas de porosidad versus fuerza de compactación, calculándose la pendiente, ordenada al origen y el coeficiente de determinación  $r^2$ , con el siguiente modelo

$$(1 / 1 - \epsilon) = K_p \log P + A_p$$

Donde  $\epsilon$  = Porosidad de la tableta

$K_p$  = Pendiente

$A_p$  = Ordenada origen

$P$  = Fuerza de compactación

7.5.2 Las gráficas de compactabilidad se construyeron con  $D_{max}$  versus fuerza de compactación, determinándose la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente de determinación  $r^2$ , con los siguientes modelos. (20)

a) 
$$\ln(-\ln(1-D / D_{max})) = K_v \ln P_c + A_v$$

Donde  $D$  = Resistencia a la tensión a fuerza compactación  $P_c$   
 $D_{max}$  = Resistencia a la tensión máxima a porosidad  $\sim 0$   
 $P_c$  = Fuerza compactación  
 $K_v$  = Pendiente del modelo de Villafuerte et.al  
 $A_v$  = Ordenada al origen del modelo de Villafuerte et.al

b) 
$$\ln(1/1-D) = K_h P + A_h$$

Donde  $D$  = Densidad relativa del compacto = (densidad aparente / densidad verdadera)  
 $K_h$  = Pendiente de la ecuación de Heckel  
 $A_h$  = Ordenada origen de la ecuación de Heckel  
 $P$  = Fuerza de compactación

La densidad verdadera, fue determinada a la fuerza máxima aplicada para cada mezcla, donde el material no se compacta más, por lo que permanece constante, en todos los casos la densidad del compacto fue calculada fuera de la matriz.

La presión de cesión del material se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:

(4 - 8)

$$P_y = 1 / K_h$$

Donde  $P_y$  = Presión de Cesión  
 $K_h$  = Pendiente de la ecuación de Heckel



## 7.6 ESTUDIOS DE DESINTEGRACIÓN DE LAS TABLETAS

Se construyeron las gráficas que relacionan el tiempo de desintegración de las tabletas versus la fuerza de compactación, para cada proporción de mezclas estudiadas.

## 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 8.1 CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE LOS POLVOS

#### 8.1.1 Fluidez y contenido de Humedad

Los resultados de la caracterización de los materiales para densidad aparente, compactada, índice de Carr, se presentan en la tabla 6, e indican que la celulosa microcristalina y la maltosa cristalina tienen un flujo satisfactorio. (52) Este resultado es coherente con los respectivos valores de densidad aparente, dado que la de maltosa cristalina es casi el doble que la de celulosa microcristalina.

Con relación a la pérdida al secado, la celulosa microcristalina contiene mayor porcentaje de agua que la maltosa cristalina hecho que puede contribuir a disminuir el flujo del material.

Tabla 6 Propiedades de flujo y pérdida al secado de la celulosa microcristalina y maltosa cristalina

	Densidad Aparente (g/mL)	Densidad Compactada (g/mL)	Índice Carr (%)	Pérdida al Secado (%)
Maltosa Cristalina	0.671	0.802	16.33	0.35 %
Celulosa Microcristalina	0.363	0.461	21.26	4.39 %

#### 8.1.2 Distribución de Tamaño de Partícula

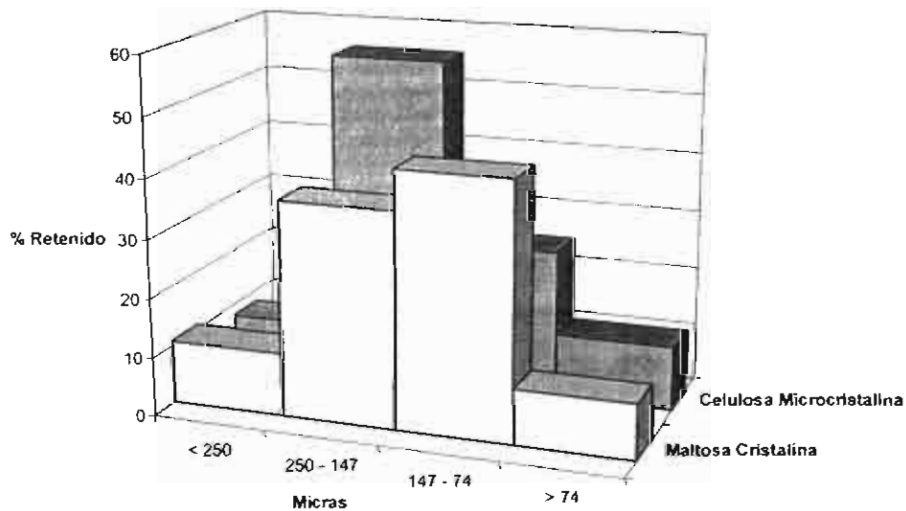
En la gráfica 1 y en la tabla 7, se muestran los resultados de la distribución de tamaño de partícula de la celulosa microcristalina y la maltosa cristalina, obtenidas por el método de tamizado. Se observa que los materiales son equivalentes en la distribución de tamaño de partícula, lo cual indica que el efecto en la compactación de los materiales, debido a diferencias en la granulometría, no será importante. De

hecho, es preferible que los materiales para compresión directa tengan distribuciones de tamaño semejantes, con el fin de mantener en las mezclas, el flujo de los materiales nativos y evitar la segregación.

Tabla 7 Datos de porcentaje de masa retenida por malla, de celulosa microcristalina y maltosa cristalina, después de su separación con la técnica de tamizado

Abertura de poro en Micras	Número de Malla	% Retenido	
		Maltosa Cristalina	Celulosa Microcristalina
< 250	60	10,74	8,00
250 - 147	100	36,56	55,91
147 - 74	200	43,25	25,20
>74	Plato	9,45	10,90

Gráfica 1  
Distribución de Tamaño de Partículas de Maltosa Cristalina y Celulosa Microcristalina



Respecto a la distribución de tamaño de partícula de los lubricantes gliceril behenato y estearato de magnesio, no fue posible estudiarla por no haberse podido disponer en su momento del equipo instrumental adecuado (contador Coulter, difractómetro láser o microscopio electrónico de barrido con digitalizador de imágenes). No obstante se consideró que su granulometría (conforme a los datos

bibliográficos disponibles) no tendría un impacto en los resultados de estudio. Ver 3.5.3 y 3.5.4

## 8.2 COMPORTAMIENTO TÉRMICO POR DSC

La figura 4 muestra las curvas de comportamiento térmico (termogramas) de los materiales puros. En la maltosa cristalina, estearato de magnesio y gliceril behenato se observaron transiciones endotérmicas correspondientes a la fusión de los materiales. Solo en el caso del gliceril behenato, se observó una señal de transición endotérmica (49.47°C) previa a la fusión (73.07°C). En la curva de la celulosa microcristalina se observa una endoterma que corresponde a la evaporación de agua.

Cuando se comparan los lubricantes, se observa que el gliceril behenato es un material que funde a menor temperatura que el estearato de magnesio (116.20°C); en la curva de DSC del estearato de magnesio, se observan dos señales endotérmicas, lo cual significa que la materia prima utilizada no es un compuesto puro, es una mezcla de ácidos grasos, dentro de los que predomina el esteárico (40).

En el caso de la maltosa cristalina, se observaron varias señales que indican la descomposición del material después de la fusión (126.61°C), esto es, desplazamientos en la línea base desde 140°C hasta 300°C, aunque esto no significa que sea incompatible con los materiales en estudio.

La figura 5 muestra las curvas de comportamiento térmico de las mezclas binarias de celulosa microcristalina / gliceril behenato, a dos proporciones diferentes 50/50 % y 99/1 %. No se observó una interacción entre estos materiales, ya que las señales de transición y punto de fusión del gliceril behenato se mantienen sin cambios significativos en ambas proporciones, habiéndose encubierto la transición

correspondiente a la celulosa, y sólo se observó un efecto por la dilución de los materiales.

En la figura 6, se muestran las curvas de comportamiento térmico de celulosa microcristalina y estearato de magnesio, en proporciones de 50/50 % y a 99/1 %. En este último se observó una sola señal endotérmica que engloba a la de ambos materiales, por efecto en la dilución de los componentes.

En las curvas de comportamiento térmico de la figura 7, correspondientes a las mezclas binarias de maltosa cristalina / gliceril behenato, se observan las señales de los componentes individuales, identificándose así mismo la descomposición de la maltosa cristalina en la zona de 150°C a 300°C.

La figura 8 muestra las curvas de comportamiento térmico de las mezclas binarias de maltosa cristalina / estearato de magnesio, habiéndose observado que existe una transposición de las señales de maltosa cristalina y estearato de magnesio en las dos proporciones estudiadas, porque tienen puntos de fusión muy cercanos entre sí, también se observó la descomposición característica de la maltosa después de la fusión.

Las curvas de comportamiento térmico de la figura 9 de la mezcla de tres componentes muestran sólo una señal de fusión correspondiente a la maltosa cristalina y al estearato de magnesio, así como su descomposición característica. La evaporación de agua de la celulosa microcristalina no se observa, por el efecto de la dilución de los componentes. Las endotermas de la maltosa cristalina y estearato de magnesio, se presentan en una sola señal, por la cercanía en los puntos de fusión.

De igual forma, en la figura 10 que corresponde a las curvas de DSC de las mezclas ternarias de celulosa microcristalina / maltosa cristalina / glicerilbehenato, se muestran las señales del gliceril behenato y maltosa cristalina, pero no se

observó la evaporación de agua de la celulosa microcristalina, debido al mismo efecto de dilución antes señalado.

En la tabla 8 se proporcionan los valores de temperatura y calor de fusión obtenidos por Calorimetría Diferencial de Barrido para las materias primas y las diferentes mezclas estudiadas correspondientes a las figuras 4 a 10.

De acuerdo a los resultados del análisis térmico, no existe interacción entre los materiales (incompatibilidad), por lo que se considerará que los efectos observados en las propiedades mecánicas, serán debidos exclusivamente a la naturaleza, morfología, tamaño de partícula y propiedades de deformación de los materiales individuales.

Tabla 8  
Valores de Temperatura de Fusión y Calor de Fusión de los Materiales Puros y de las Mezclas

Mezcla	% Celulosa Microcristalina	% Maltosa Cristalina	% Gliceril Behenato	% Estearato Magnesio	Figura	Celulosa Microcristalina		Maltosa Cristalina		Gliceril Behenato 1		Gliceril Behenato 2		Estearato Magnesio		Otras Transiciones		
						Transición °C	Calor Transición J/g	Transición °C	Calor Transición J/g	Transición °C	Calor Transición J/g	Transición °C	Calor Transición J/g	Transición °C	Calor Transición J/g	Transición °C	Calor Transición J/g	
1	100	0	0	0	4	71.31	-71.60											
2	0	100	0	0				125.61	-147.54									
3	0	0	100	0						49.47	8.28	73.07	-119.64					
4	0	0	0	100										116.20	-179.53			
5	50.0	0	50.0	0	5				49.24	5.83	73.39	-74.67				150.00	-9.11	
6	99.0	0	1.0	0								71.61	-30.29					
7	50.0	0	0	50.0	6	59.94	-30.54						125.92	-32.64				
8	99.0	0	0	1.0			77.55	-84.74										
9	0	50.0	50.0	0	7			122.83	-63.63	49.26	-3.02	72.64	-52.45					
10	0	99.0	1.0	0					122.10	-156.67			71.55	-4.64				
11	0	50.0	0	50.0	8			124.81	-177.79							228.26	-94.57	
12	0	99.0	0	1.0					126.64	-133.34							248.89	-185.06
13	39.5	59.5	0	1.0	9			126.59	-72.46							239.44	-55.29	
14	19.5	79.5	0	1.0					126.66	-101.32							230.53	-115.14
15	39.5	59.5	1.0	0	10	72.09	-1.76	126.29	-74.09							242.49	-65.61	

Figura 4  
Curvas de comportamiento térmico obtenidos por DSC para los compuestos puros

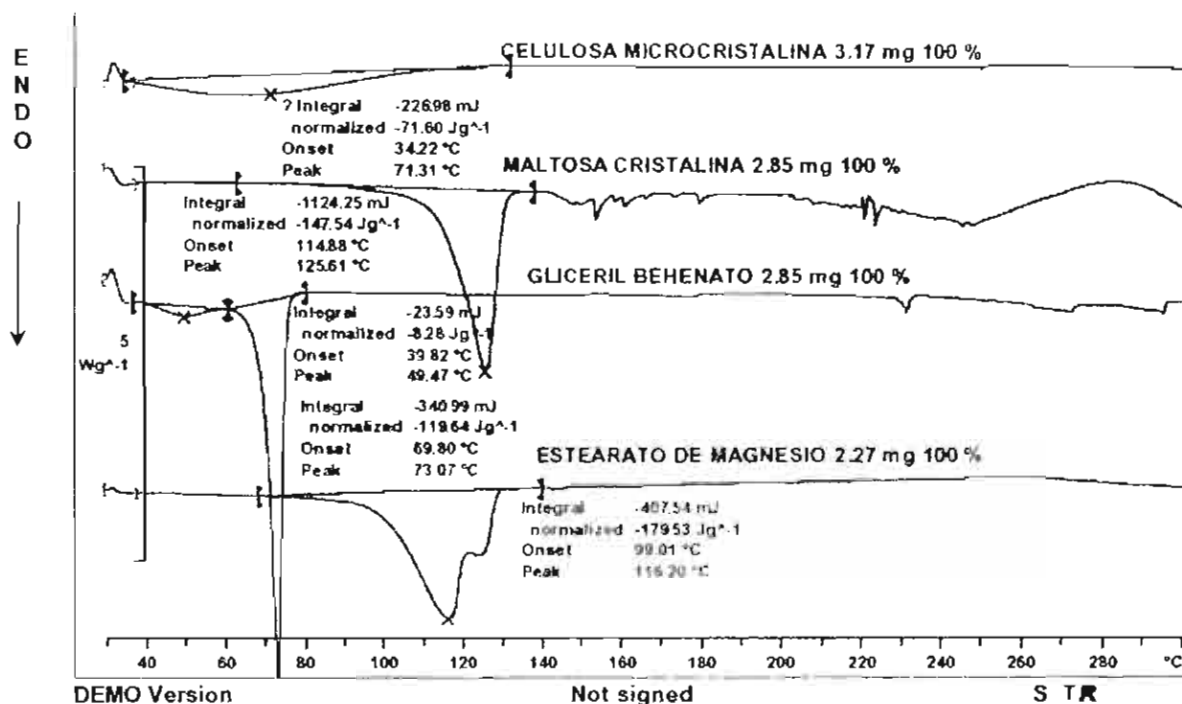


Figura 5  
Curvas de comportamiento térmico obtenidas por DSC de las mezclas de celulosa microcristalina y gliceril behenato

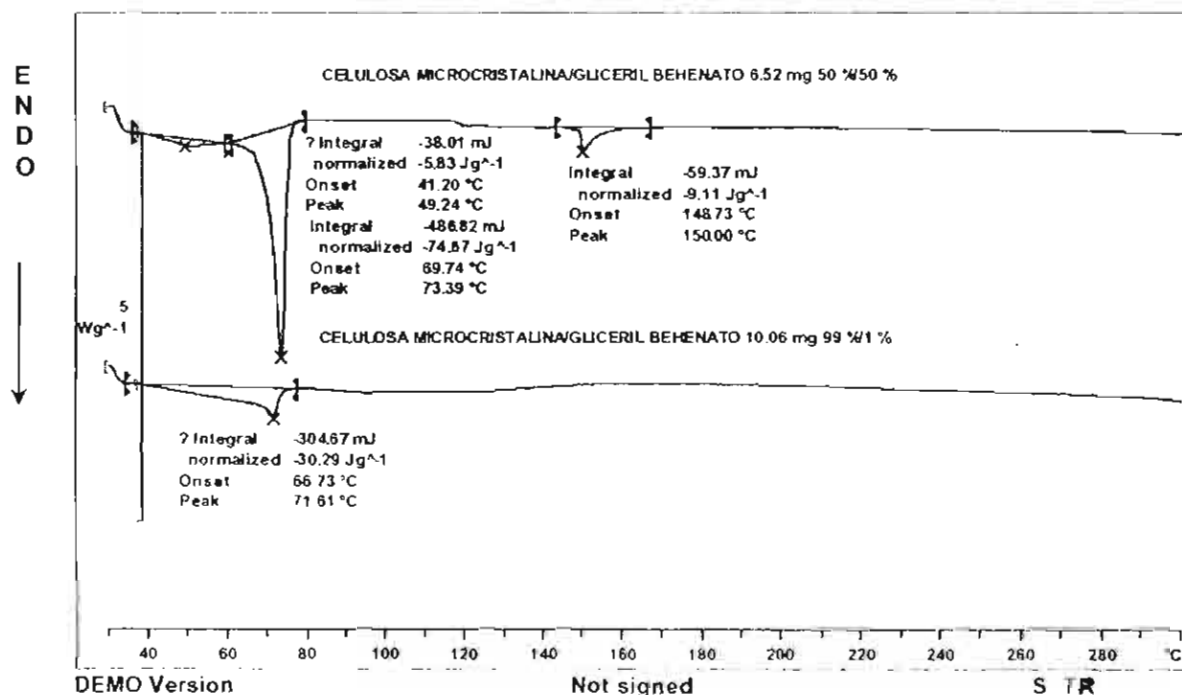




Figura 6  
Curvas de comportamiento térmico obtenida por DSC  
de las mezclas de celulosa microcristalina y estearato de magnesio

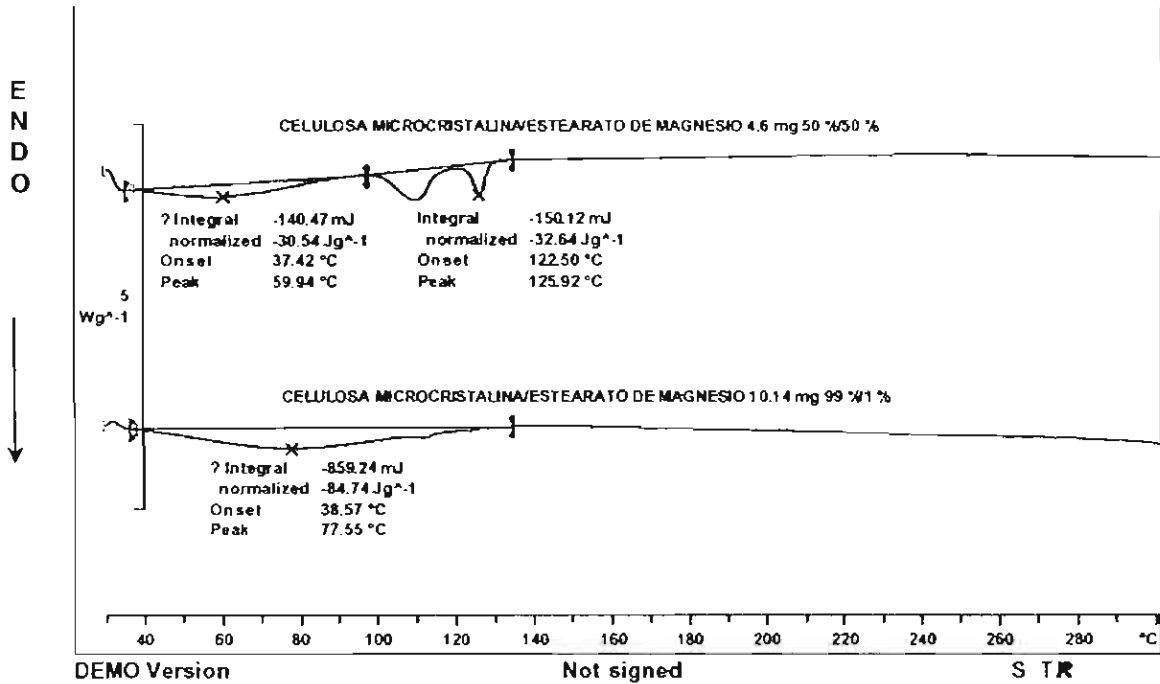


Figura 7  
Curvas de comportamiento térmico obtenida por DSC  
de las mezclas de maltosa cristalina y estearato de magnesio

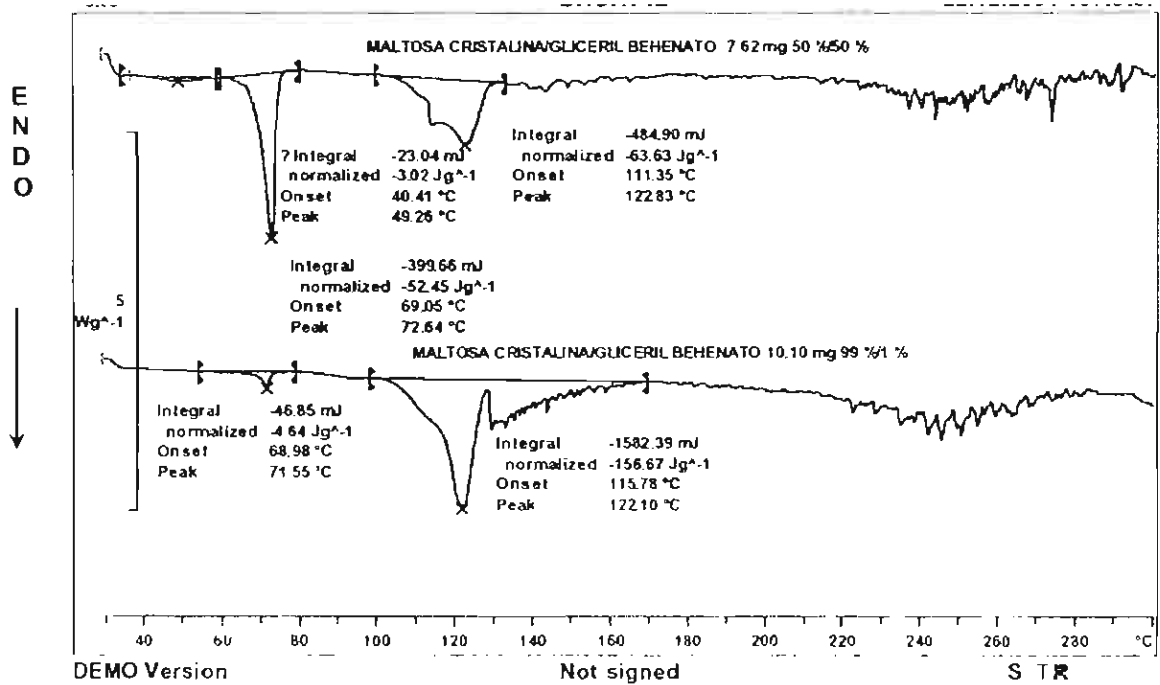


Figura 8  
Curvas de comportamiento térmico de las mezclas  
de maltosa cristalina y estearato de magnesio obtenidas por DSC

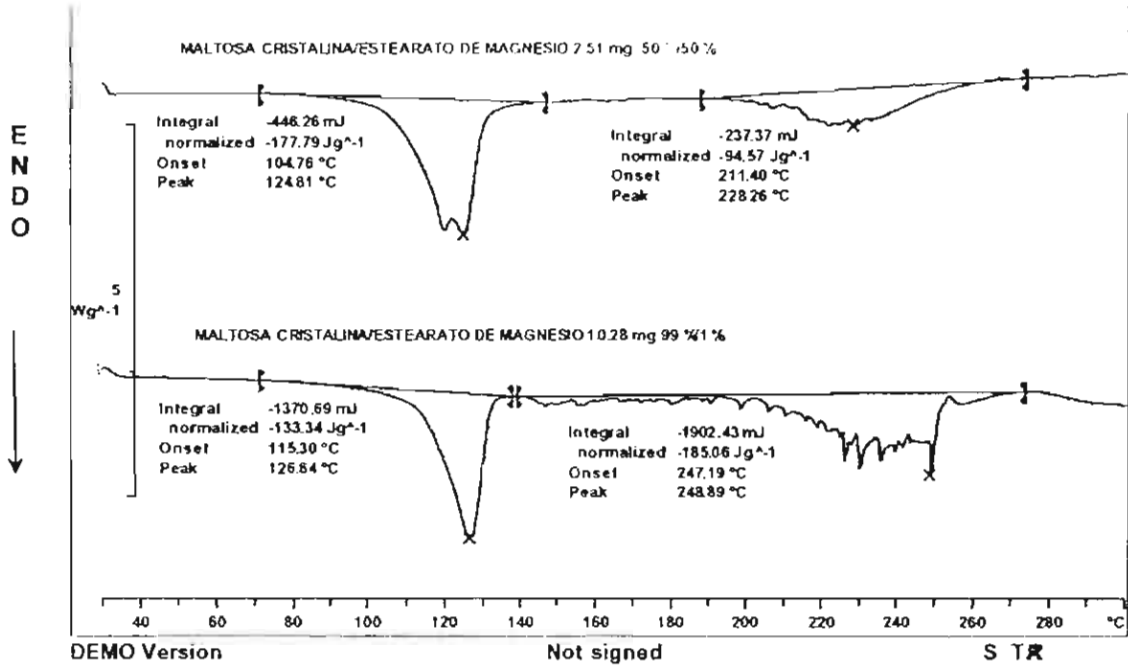


Figura 9  
Curvas de comportamiento térmico de las mezclas  
de celulosa microcristalina / maltosa cristalina / estearato de magnesio obtenidas por DSC

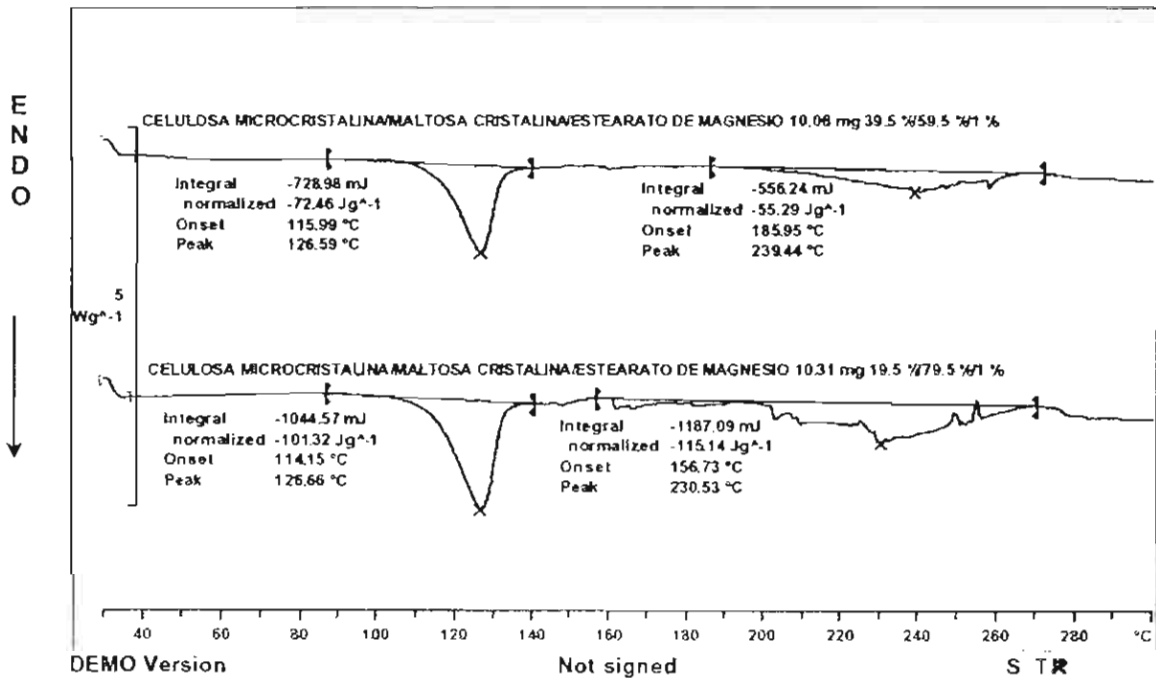
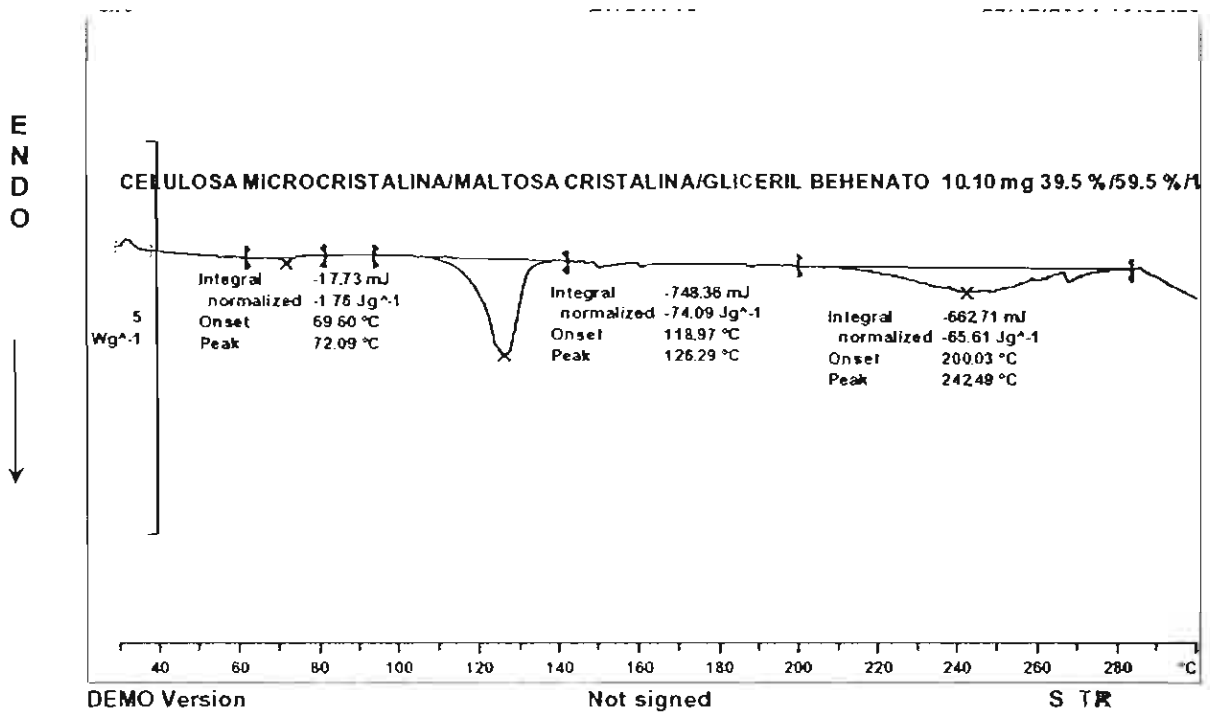


Figura 10  
 Curvas de comportamiento térmico de las mezclas  
 de celulosa microcristalina / maltosa cristalina / gliceril behenato obtenidas por DSC



## 8.3 ESTUDIOS DE COMPORTAMIENTO MECÁNICO

### 8.3.1 Perfiles de Compactación

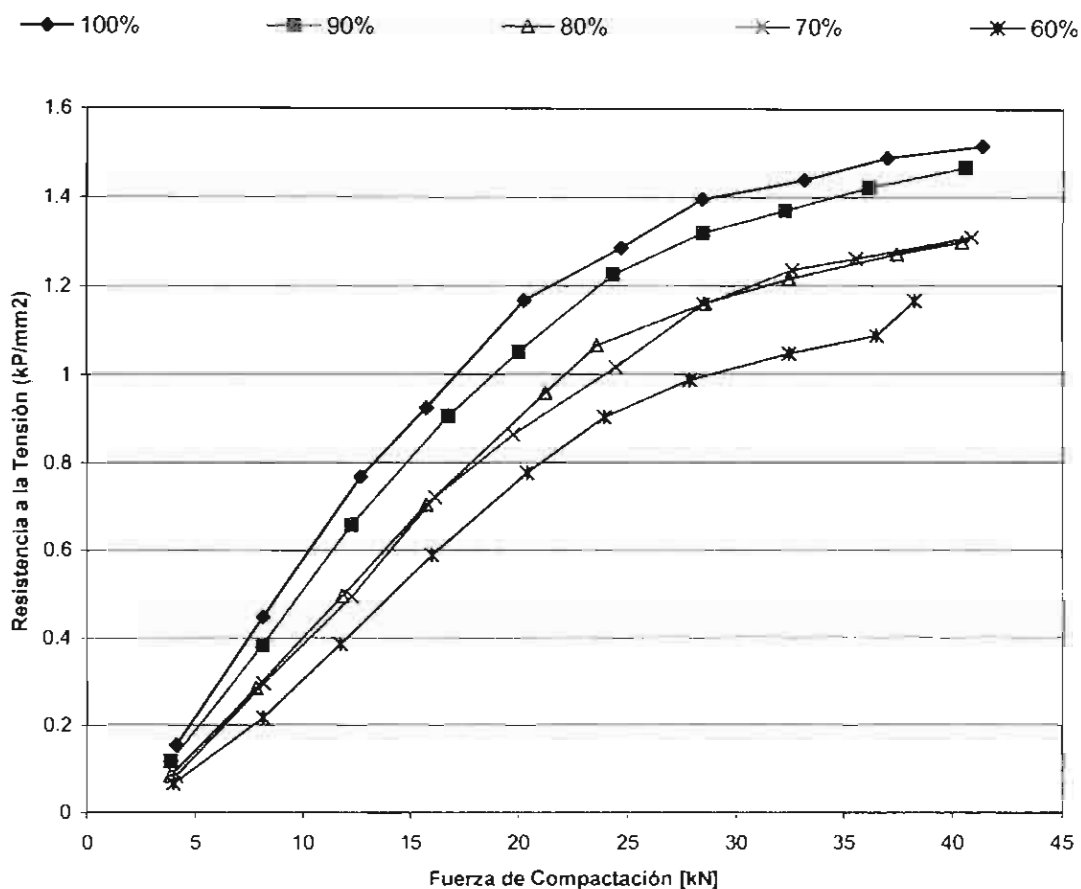
Los perfiles de compactación se elaboraron determinando el efecto de la fuerza de compactación sobre la resistencia a la tensión de la tableta, ya que ésta depende de la dureza y de las dimensiones de compacto.

#### 8.3.1.1 Mezclas No Lubricadas

No fue posible procesar las mezclas sin lubricar en el intervalo de 0/100% a 40/60 % de celulosa microcristalina / maltosa cristalina (CM / MC), dado que durante la compactación se presenta una alta adherencia a los punzones, debido a que predominan las propiedades adhesivas de la maltosa cristalina. En la gráfica 2 se presenta la resistencia a la tensión de las tabletas, en función de la presión de compactación; sólo se presentan los resultados de las tabletas obtenidas en el intervalo de proporciones de mezclas de 60/40% a 100/0% CM / MC, ya que con esta proporción de celulosa microcristalina, las tabletas fueron expulsadas sin deterioro, aún en ausencia de lubricante.

En el gráfico 2 se observa que la resistencia a la tensión se incrementa a medida que la proporción de celulosa microcristalina aumenta, siendo las tabletas de más alta resistencia, las de CM pura. Esto es debido a que posee mejores propiedades de compactación que la maltosa cristalina, diferencia que no es muy evidente a bajas presiones, con las cuales probablemente no se alcanza la completa deformación de los materiales.

Gráfica 2  
 Efecto de la Fuerza de Compactación sobre la Resistencia a la Tensión de Tabletas Obtenidas de Mezclas de Diferentes Proporciones de Celulosa Microcristalina y Maltosa Cristalina sin Lubricante



### 8.3.1.2 Mezclas Lubricadas con Gliceril Behenato

La adición de un lubricante generalmente tiene consecuencias negativas sobre las propiedades de resistencia del compacto (41 - 44), razón, por la cual se evaluó el efecto del gliceril behenato (GB), que de acuerdo a la literatura, posee buenas propiedades de lubricación sin afectar de forma considerable la resistencia de las tabletas. (52)

Se comprimieron las mezclas de celulosa microcristalina / maltosa cristalina en proporciones de 0 a 100 %, con intervalos de 20 en 20, adicionadas del lubricante.

Cuando se detectó un punto de inflexión en las curvas de compactación, se incluyeron puntos adicionales comprimiendo mezclas en proporciones intermedias.

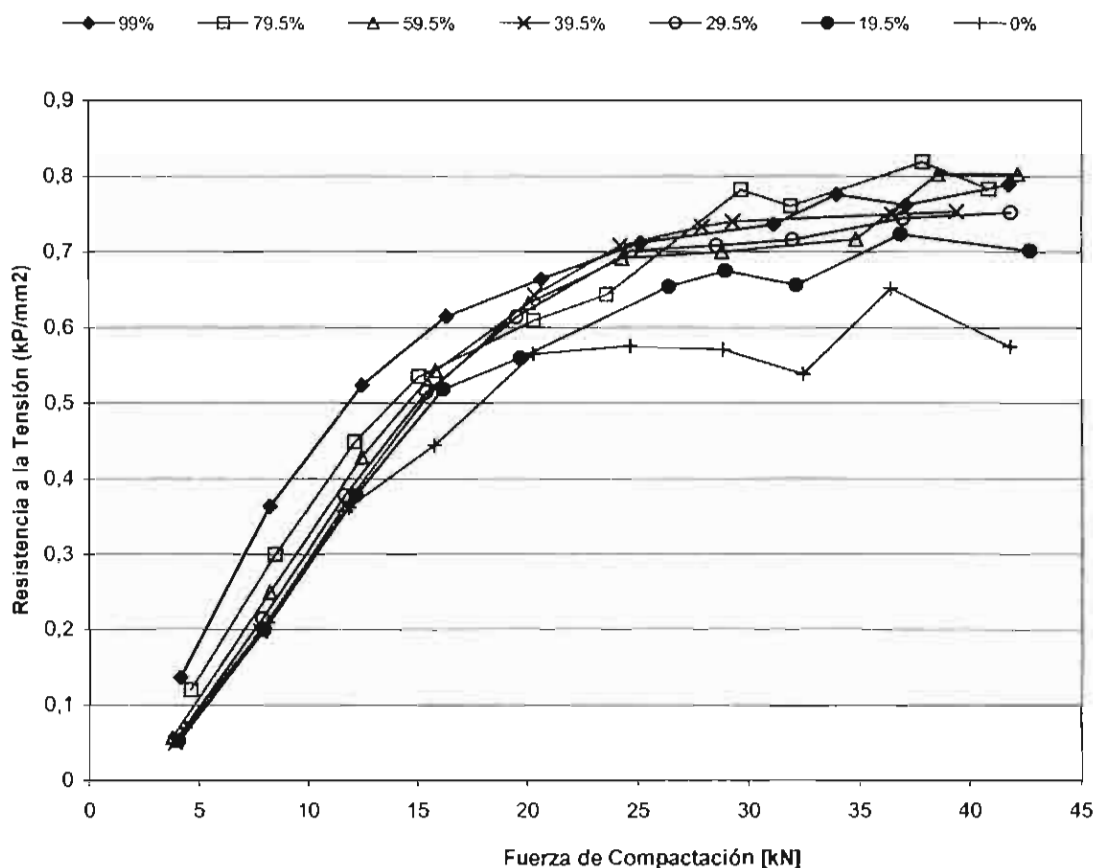
La adición de gliceril behenato mejoró el proceso de compactación de las mezclas, evitando el pegado a los punzones, debido a que posee propiedades antiadherentes, pudiéndose compactar todas las mezclas por debajo de la proporción 59.5/39.5/1% CM / MC / GB sin daño aparente al momento de la expulsión, lo cual no se consiguió en las mezclas sin lubricante.

Como puede observarse en la gráfica 3, en todo el intervalo de presiones, se presentó un ligero incremento en la resistencia a la tensión de las tabletas, a medida que la proporción de celulosa microcristalina aumenta.

Cuando se comparan las gráficas 2 y 3 (mezclas con lubricante y sin lubricante), se observa una disminución importante en la resistencia a la tensión de las tabletas, de un rango de 1.2 – 1.6 kP / mm<sup>2</sup> en las mezclas sin lubricar, hasta un rango de 0.6 – 0.8 kP / mm<sup>2</sup>, en las mezclas con gliceril behenato, representando una pérdida de aproximadamente el 50% en la habilidad para formar compactos consistentes.

Los resultados anteriores significan que el gliceril behenato tiene un importante efecto antiadherente que permite la adecuada expulsión de las tabletas, sin embargo, modifica la cohesividad, ya que reduce la formación de enlaces entre las partículas de la mezcla.

Gráfica 3  
 Efecto de la Fuerza de Compactación sobre la Resistencia a la Tensión de Tabletas  
 Obtenidas de Mezclas de Diferentes Proporciones de Celulosa Microcristalina y Maltosa  
 Cristalina Lubricadas con Gliceril Behenato



### 8.3.1.3 Mezclas Lubricadas con Estearato de Magnesio

El estearato de magnesio forma durante el mezclado, una capa de recubrimiento alrededor de las partículas, modificando las características de la superficie de contacto y evitando que durante la compactación se formen enlaces entre ellos. Esto es fácilmente apreciable con los materiales en estudio, ya que al aplicar más de 20 kN de fuerza de compactación a las mezclas de 99/0/1% de CM / MC / EM, las tabletas se laminan y no se forman compactos consistentes; sólo se reportan para esta mezcla, datos de resistencia a la fractura de tabletas elaboradas con fuerzas inferiores a 20 kN. (37 - 39)

El fenómeno de laminación es típico del comportamiento de materiales que deforman plásticamente cuando se les adiciona estearato de magnesio, debido a que disminuye la capacidad de enlazamiento interparticular dando como resultado una menor resistencia a la tensión,

En gráfica 4 se muestra el efecto de la fuerza de compactación sobre la resistencia a la tensión de las tabletas elaboradas con mezclas de celulosa microcristalina / maltosa cristalina, lubricadas con estearato de magnesio, y se aprecian 3 zonas claramente diferenciadas: la primera, con la presencia predominante de celulosa microcristalina donde existe laminación y donde la resistencia a la tensión disminuye abruptamente; la segunda correspondiente al intervalo de las proporciones de 79.5/19.5/1 % a 29.5/69.5/1 % CM / MC / EM, donde el efecto de la proporción sobre la resistencia a la tensión permanece prácticamente constante y la tercer zona, que va desde 19.5/79.5/1 % a 0/99/1 % CM / MC / EM, en la que se incrementa radicalmente la resistencia a la tensión, dando compactos más consistentes.

El comportamiento diferenciado de las curvas de compactación mostradas en la figura 4, se debe a que el mecanismo predominante en la primera zona, es una deformación plástica, muy sensible a la adición del estearato de magnesio. La segunda zona es el resultado de la combinación de las propiedades de los dos materiales con diferente mecanismo de deformación, lo cual permite mantener la resistencia a la tensión de las tabletas aunque varíe la proporción de las mezclas, siendo menos sensibles a la adición del lubricante, a medida que se incrementa el contenido de maltosa cristalina. Finalmente, en la última zona donde predomina la maltosa cristalina, las mezclas son menos afectadas por el lubricante, lo que indica que el mecanismo de deformación es menos plástico y que probablemente presente un tipo de deformación por fractura.

La adición del estearato de magnesio impacta de manera negativa la resistencia a la tensión de las tabletas en cualquier proporción de celulosa microcristalina /



maltosa cristalina, lo cual se aprecia cuando se comparan los resultados con los de la gráfica 2, para las mezclas sin lubricar y con los de la gráfica 3 para las mezclas lubricadas con gliceril behenato, originando una marcada diferencia en el comportamiento de las tabletas del ingrediente puro. La resistencia a la tensión de las tabletas de 100% de celulosa es más alta que las de 100 % de maltosa cristalina cuando el lubricante es GB, mientras que estas últimas son más duras cuando se lubrica con estearato de magnesio. Esto necesariamente se debe al diferente mecanismo de deformación del material y a las características de la matriz interna de la tableta.

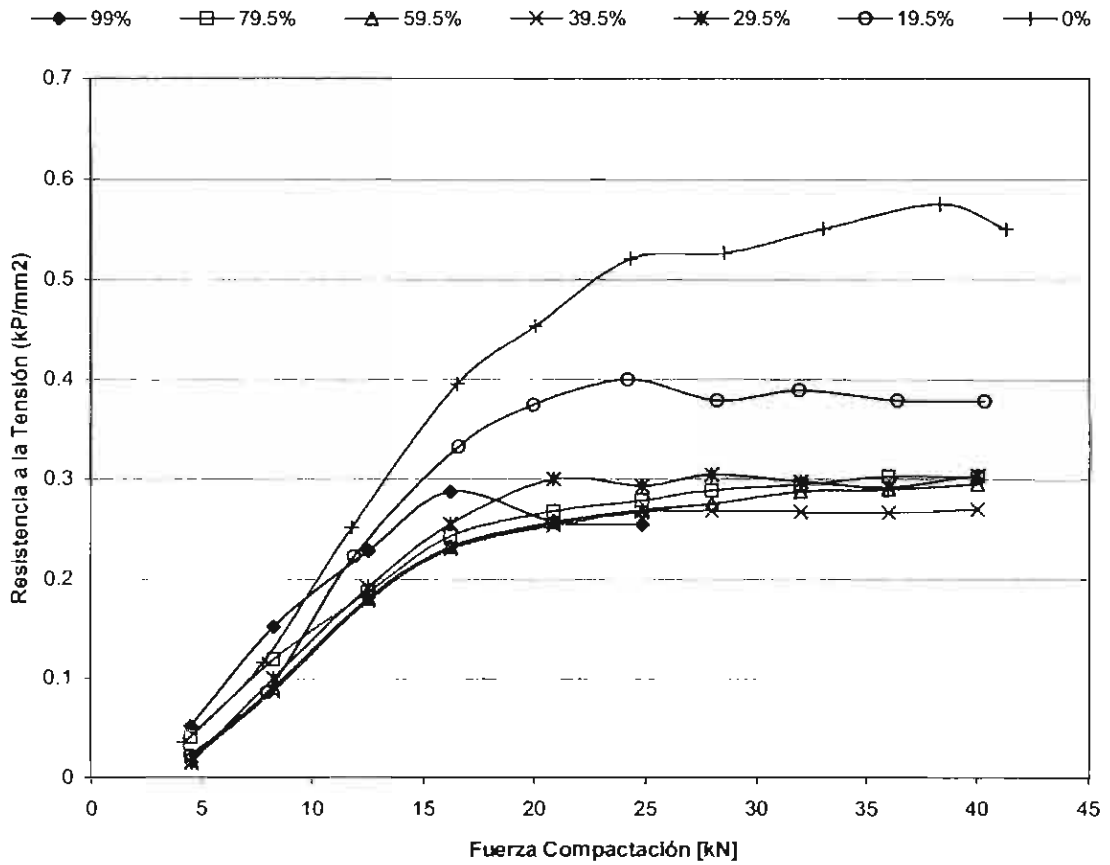
Para fines prácticos, se puede decir que el mayor efecto negativo del estearato de magnesio comparado con el del gliceril behenato, puede atribuirse a la naturaleza más blanda del último, y a la estructura laminar del primero que le permite formar una película de recubrimiento más o menos continua sobre las partículas, prácticamente aislándolas y disminuyendo la formación de enlaces.

Es posible que debido a la energía proporcionada durante la compactación, se generen puntos de fusión del GB, formando puentes sólidos entre las partículas de CM, aumentando las características plásticas del material e impartiendo más resistencia a las tabletas (54). Lo anterior no sucede con la MC debido a que es menos plástica, dejando una matriz menos consolidada, ya que al aumentar la superficie de contacto durante la fragmentación, la proporción de puentes sólidos es menor.

En cuando al fenómeno que ocurre en las tabletas lubricadas con estearato de magnesio (de mayor punto de fusión), es posible que los pequeños fragmentos de las partículas de MC penetren la capa de lubricante, favoreciendo la consolidación de la tableta, al mantener el contacto con otras partículas de MC, fenómeno que no se va a presentar con la celulosa microcristalina que es más plástica, por lo que en

este caso, el lubricante disminuye la formación de encales CM-CM y la resistencia de la tableta.

**Gráfica 4**  
**Efecto de la Fuerza de Compactación sobre la Resistencia a la Tensión de Tabletas**  
**Obtenidas de Mezclas de Diferentes Proporciones de Celulosa Microcristalina y Maltosa**  
**Cristalina Lubricadas con Estearato de Magnesio**



### 8.3.2 Modelo de Compactabilidad de Villafuerte et. al

#### 8.3.2.1 Mezclas No Lubricadas

Como ya se dijo, no fue posible procesar las mezclas por debajo de la proporción 60/40 CM / MC, por el daño que sufren las tabletas en el momento de la expulsión, lo que limita el análisis del proceso con los modelos matemáticos, sobre todo con el modelo de Villafuerte. En éste, el cambio de pendiente indica una modificación en la estructura interna de la matriz. Se podría considerar que el componente de la fase externa es aquel que presenta una mayor probabilidad de formación de enlaces entre partículas del mismo material, lo que le da soporte al compacto.

La gráfica 5 y la Tabla 9 muestran el efecto de la proporción de celulosa microcristalina / maltosa cristalina en la mezcla de alto contenido de CM, sobre la pendiente del modelo de compactabilidad  $\ln(-\ln 1-D / D_{max}) = K_v \ln FC + A_v$ , propuesto por Villafuerte et. al (20 - 22), el cual se ajusta bien al estudio de estas mezclas, ( $r^2$  superiores a 0.99). Con base en el análisis de las pendientes, se observa que en estas mezclas no existe un cambio brusco. Considerando que la distribución de tamaños de partícula entre los materiales son muy semejantes, se esperaría un cambio de fases, cercano a la proporción de 50/50 % CM / MC, aunque debido a que un material es de tipo plástico y otro de fractura, se podría presentar en una proporción diferente.

La importancia de determinar la naturaleza de la estructura interna de la matriz y su relación con las propiedades de las tabletas, permite optimizar el proceso de elaboración de las mismas, ya que una fase externa de un ingrediente insoluble como es la CM, en lugar de uno soluble como la MC, necesariamente tendrá un efecto en la resistencia física, en el tiempo de desintegración y en otras características, como la laminación, tal como se observó en las mezclas en estudio.

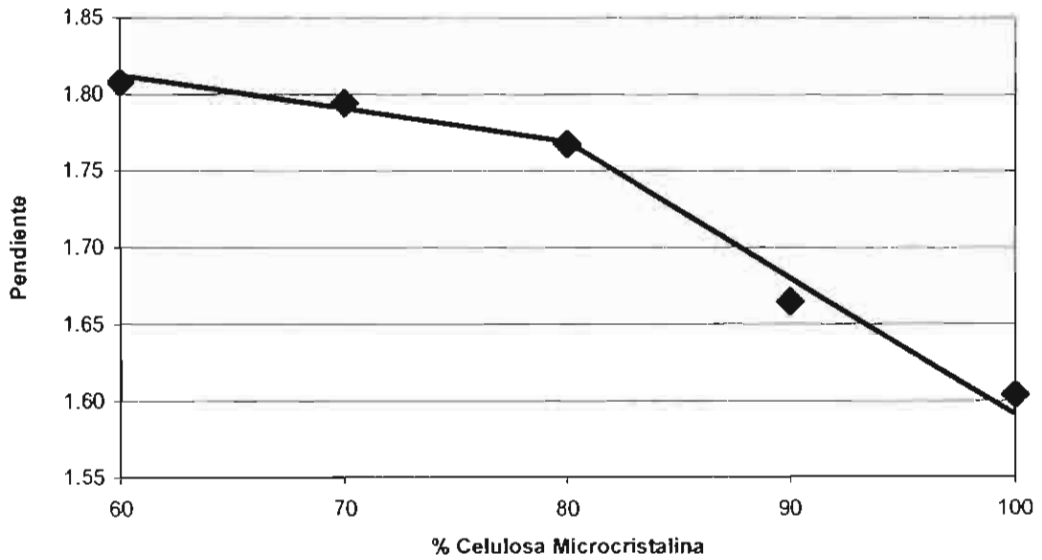
En la gráfica 6 y en la tabla 9, se muestra la resistencia a la tensión de las tabletas elaboradas a la máxima fuerza de compactación, con las diferentes proporciones de la mezcla. Se observa que existe una relación lineal entre la resistencia de la tableta y la cantidad de CM, y que entre estos rangos porcentuales, no existe un cambio brusco.

Tabla 9

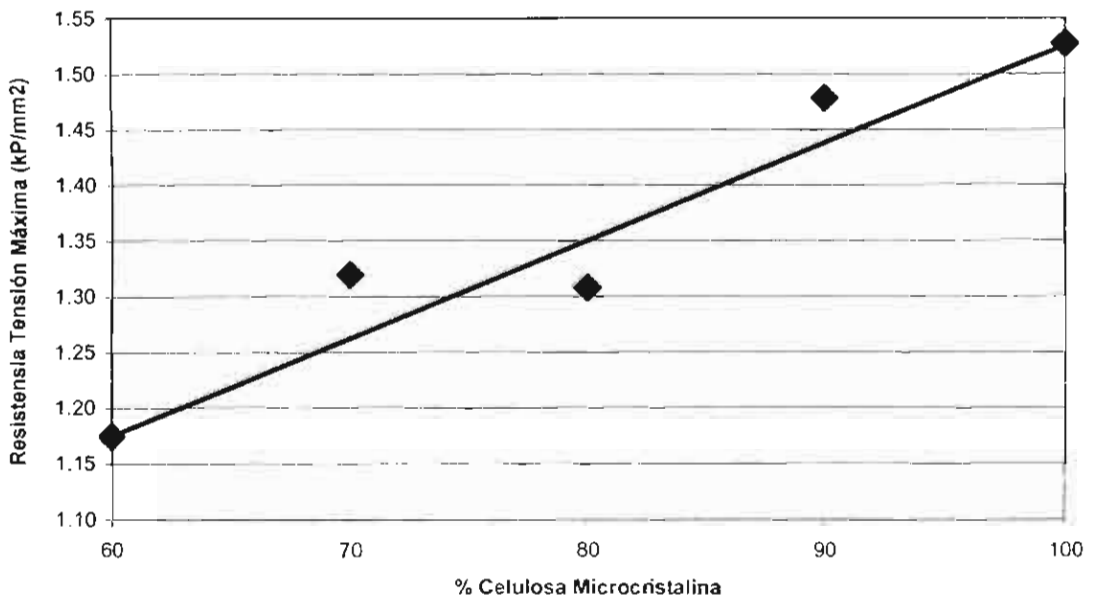
Parámetros de regresión de las curvas de compactabilidad de las mezclas de celulosa microcristalina y maltosa cristalina sin lubricar de acuerdo al modelo  $\ln(-\ln(1 - D / D_{max})) = K_v \ln FC + A_v$

Proporción Celulosa Microcristalina	Pendiente $K_v$	Ordenada $A_v$	Coefficiente Determinación $r^2$	Resistencia a la Tensión Máxima $D_{max}$ (experimental) $kP/mm^2$
100 %	1,6040	-4,4720	0,9987	1,5275
90 %	1,6646	-4,7341	0,9982	1,4782
80 %	1,7674	-5,0996	0,9988	1,3079
70 %	1,7941	-5,2379	0,9981	1,3199
60 %	1,8076	-5,3675	0,9946	1,1746

**Gráfica 5**  
**Efecto de la Proporción de Celulosa Microcristalina sobre la Pendiente de las Curvas de Compactabilidad de Mezclas con Maltosa Cristalina sin Lubricar de acuerdo al Modelo  $\ln(-\ln(1-D/D_{max})) = K_v \ln FC + A_v$**



**Gráfica 6**  
**Efecto de la Proporción de Celulosa Microcristalina sobre la Resistencia a la Tensión Máxima de las Curvas de Compactabilidad de Mezclas con Maltosa Cristalina de acuerdo al Modelo  $\ln(-\ln(1-D/D_{max})) = K_v \ln FC + A_v$**



### 8.3.2.2 Mezclas Lubricadas con Gliceril Behenato

De acuerdo a los datos de la gráfica 7 y tabla 10, los resultados de las tabletas lubricadas con GB se ajustan al modelo matemático propuesto (altos valores de  $r^2$ ); se muestra una pendiente máxima en la proporción 39.5/59.5/1 % de CM / MC / GB, indicando que en este punto existe un cambio de fases.

Esta situación no coincide con el punto de máxima resistencia a la tensión de las tabletas, el cual se presenta cuando la proporción de la mezcla es de 79.5/19.5/1 % de CM / MC / GB, como puede verse en la gráfica 8, o sea cuando predominan los enlaces CM - CM, debido al mayor deterioro que sufre la compactibilidad de la MC, en presencia de GB, lo que ya se había analizado anteriormente.

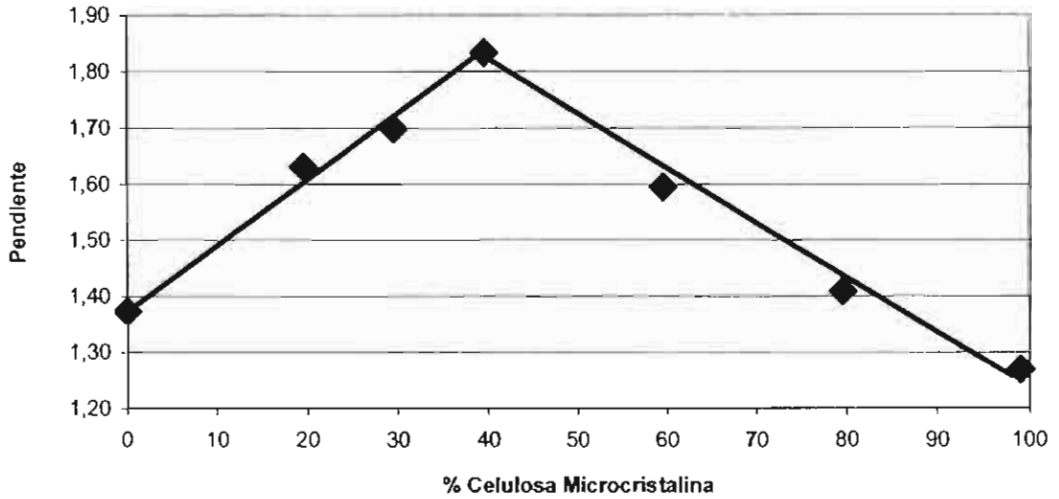
Tabla 10

Análisis de Regresión de Compactabilidad (modelo

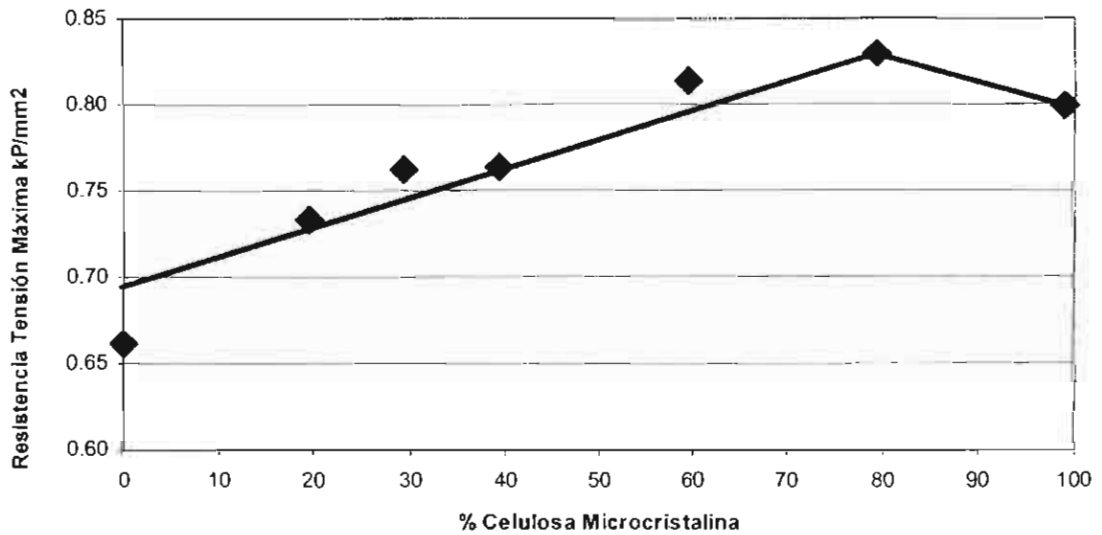
$\ln(-\ln(1 - D / D_{max}) = K_v \ln FC + A_v)$  de mezclas de celulosa microcristalina y maltosa cristalina lubricadas con gliceril behenato

Proporción Celulosa Microcristalina	Pendiente $K_v$	Ordenada $A_v$	Coficiente Determinación $r^2$	Resistencia a la Tensión Máxima $D_{max}$ (experimental) $kP/mm^2$
99 %	1,2694	-3,2879	0,9908	0,7989
79.5 %	1,4094	-3,8886	0,9862	0,8290
59.5 %	1,5952	-4,4989	0,9857	0,8131
39.5 %	1,8332	-5,0168	0,9941	0,7638
29.5 %	1,6980	-4,6968	0,9917	0,7622
19.5 %	1,6312	-4,6033	0,9830	0,7335
0 %	1,3734	-3,8670	0,9479	0,6619

**Gráfica 7**  
**Efecto de la Proporción de Celulosa Microcristalina sobre la Pendiente de las Curvas de Compactabilidad de Mezclas con Maltosa Cristalina Lubricadas con Gliceril Behenato de acuerdo al Modelo  $\ln(-\ln(1-D/D_{max})) = K_v \ln FC + A_v$**



**Gráfica 8**  
**Efecto de la Proporción de Celulosa Microcristalina sobre la Resistencia a la Tensión Máxima de las Curvas de Compactabilidad de Mezclas con Maltosa Cristalina Lubricadas con Gliceril Behenato de acuerdo al Modelo  $\ln(-\ln(1-D/D_{max})) = K_v \ln FC + A_v$**



### 8.3.2.3 Mezclas Lubricadas con Estearato de Magnesio

Se mencionó en la sección 8.3.1.3 que las tabletas de proporción 99/0/1 % de CM / MC / EM, presentan laminación, por lo que este punto no se incluyó en el análisis matemáticos. La compactación de las mezclas lubricadas con estearato de magnesio, también se ajusta al modelo propuesto por Villafuerte.

De acuerdo a los datos de la gráfica 9 y tabla 11, existe un máximo en la pendiente cuando la proporción de la mezcla es de 29.5/69.5/1 % de CM / MC / EM, indicando que en estos porcentajes se presenta un cambio de fases en la estructura interna de la matriz, es decir, con menor proporción de CM, que las mezclas lubricadas con GB, en las que se presenta el cambio de fases en la proporción 39.5/59.5/1 % de CM / MC / GB.

Sin embargo, la máxima resistencia a la tensión se presenta en las tabletas elaboradas con la mezcla 0/99/1 % de CM / MC / EM, indicando que los enlaces MC / EM / MC son más fuertes que los de CM / EM / CM (gráfica 10 y tabla 11), por la sensibilidad de la celulosa microcristalina.

Al analizar el efecto de la proporción de la mezcla en la resistencia a la tensión de las tabletas, mostrado en las gráficas 6, 8 y 10, se puede ver claramente que la naturaleza del lubricante modifica la capacidad de consolidación de las mezclas de dos ingredientes que presentan diferentes mecanismos de deformación, y que el efecto negativo del GB es más drástico en la MC, mientras que el efecto negativo del EM es mayor en la CM. Así mismo, se puede decir que la resistencia de las tabletas no necesariamente depende del componente que presente mayor proporción en la fase externa, sino de la fuerza de los enlaces.



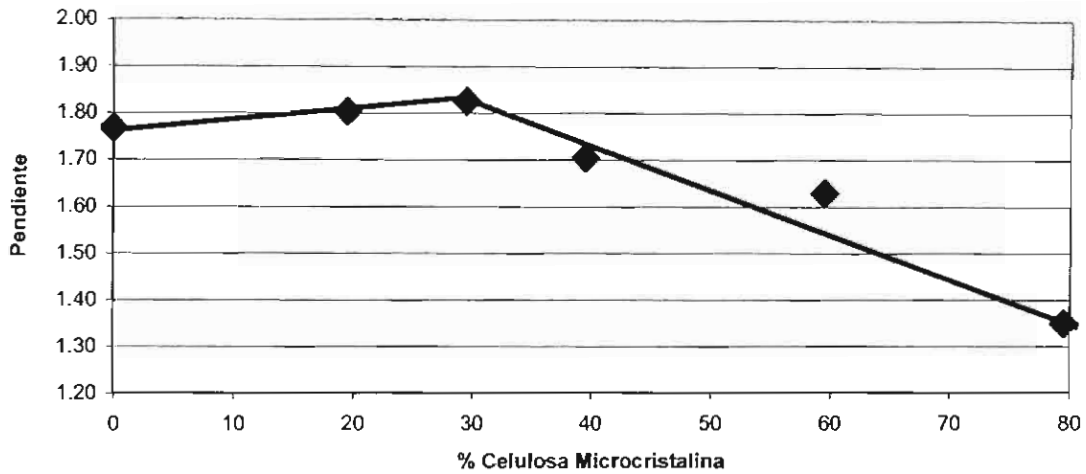
Tabla 11

Análisis de Regresión de Compactabilidad (modelo

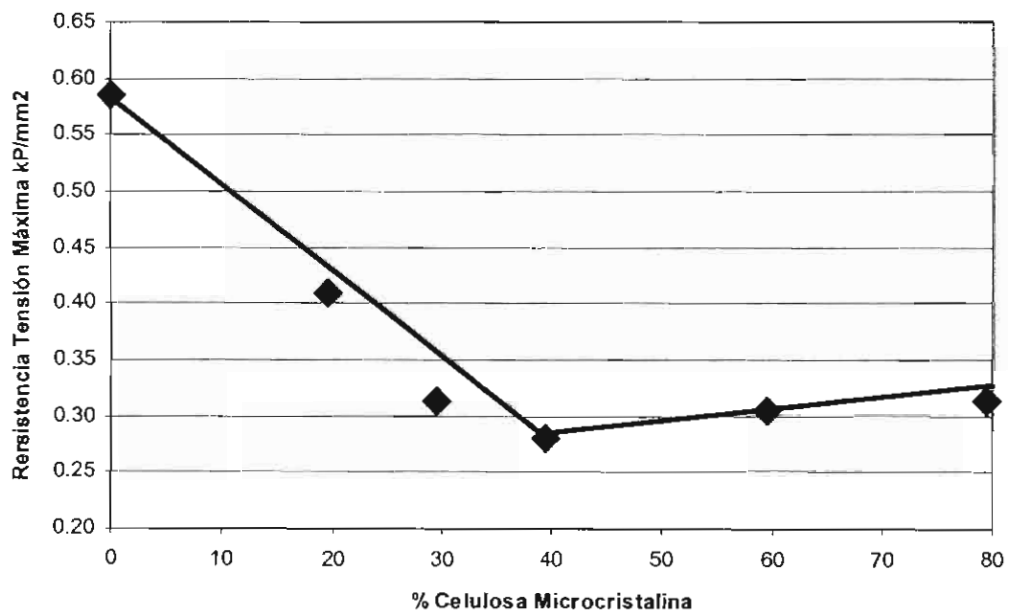
$\ln(-\ln(1 - D / D_{\max})) = K_v \ln FC + A_v$ ) de mezclas de celulosa microcristalina y maltosa cristalina lubricadas con estearato de magnesio

Proporción Celulosa Microcristalina	Pendiente $K_v$	Ordenada $A_v$	Coefficiente Determinación $r^2$	Resistencia a la Tensión Máxima $D_{\max}$ (experimental)
99 %	2,1755	-4,9539	0,9950	0,2976
79.5 %	1,3495	-3,6117	0,9678	0,3127
59.5 %	1,6295	-4,5071	0,9680	0,3053
39.5 %	1,7048	-4,6103	0,9527	0,2796
29.5 %	1,8254	-5,0261	0,9382	0,3138
19.5 %	1,8038	-5,0459	0,9361	0,4096
0 %	1,7675	-5,0784	0,9858	0,5850

**Gráfica 9**  
**Efecto de la Proporción de Celulosa Microcristalina sobre la Pendiente de las Curvas de Compactabilidad de Mezclas con Maltosa Cristalina Lubricadas con Estearato de Magnesio de acuerdo al Modelo  $\ln(-\ln(1 - D/D_{max})) = K_v \ln FC + A_v$**



**Gráfica 10**  
**Efecto de la Proporción de Celulosa Microcristalina sobre la Resistencia a la Tensión Máxima de las Tabletas elaboradas con Maltosa Cristalina Lubricadas con Estearato de Magnesio**



### 8.3.3 Modelo de Compactabilidad de Heckel

#### 8.3.3.1 Mezclas No Lubricadas

La ecuación de Heckel permite conocer la presión de cesión, dependiente de la habilidad del material para deformar plásticamente (4,5, 24); su valor será más bajo, a medida que aumente la plasticidad del material, lo cual no asegura la formación de un compacto consistente (18). La gráfica 11 y la tabla 12, muestran el efecto de la proporción de celulosa microcristalina / maltosa cristalina en la presión de cesión del material correspondiente al inverso de la pendiente de la parte lineal de la curva, calculada por regresión a partir de la ecuación de Heckel. De acuerdo a los coeficientes de determinación, se considera que existe buena concordancia con el modelo matemático propuesto. Se observa un valor mínimo de  $P_y$  en la proporción de 90/10 % de CM / MC, indicando que esta mezcla presenta mayor deformación plástica.

Comparando la presión de cesión con los resultados de la máxima resistencia a la tensión de las tabletas, presentados en la tabla 9, se puede ver que no coincide el punto de máxima deformación plástica con el punto de máxima resistencia en la tableta, ya que el grado de consolidación depende principalmente del número de enlaces del grado de entrelazamiento físico de las partículas y de la formación de puentes sólidos y no de la capacidad de deformación del material.

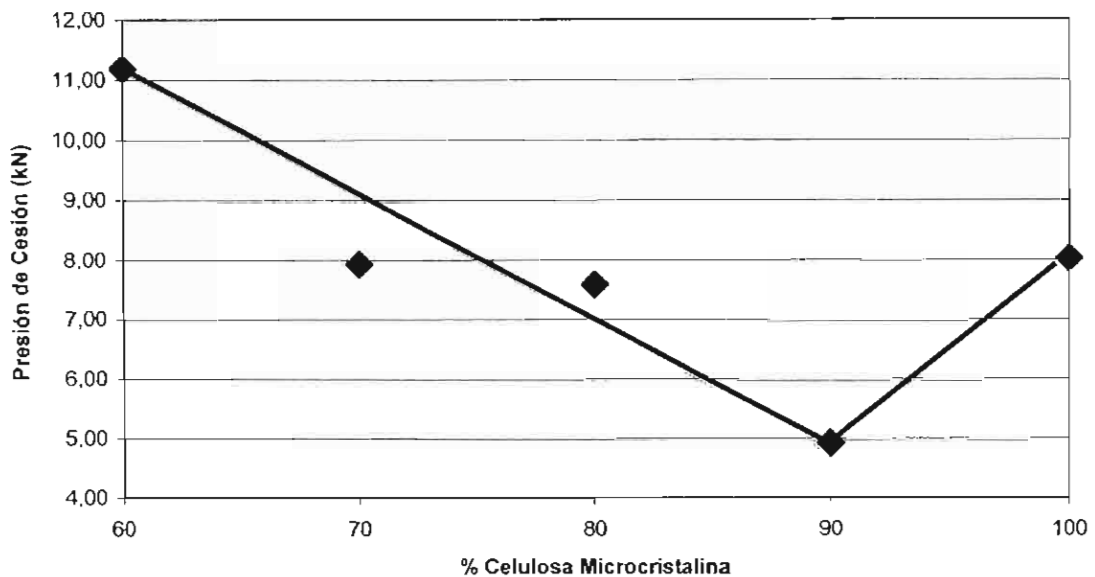
Tabla 12

Análisis de regresión de compactabilidad de las mezclas ( modelo de Heckel  
 $\ln(1/1 - D) = K_h P + A_h$ ) de celulosa microcristalina y maltosa cristalina sin lubricar

Proporción Celulosa Microcristalina	Pendiente $K_h$	Ordenada $A_h$	Presión de Cesión kN	Coefficiente Determinación $r^2$
100 %	0,1246	0,8293	8,0252	0,9766
90 %	0,2032	0,7331	4,9206	0,9720
80 %	0,1318	0,5424	7,5873	0,9438
70 %	0,1261	0,2299	7,9291	0,9000
60 %	0,0894	1,3652	11,1858	0,9836

Gráfica 11

Efecto de la Proporción de Celulosa Microcristalina sobre la Presión de Cesión (Modelo Heckel) de Mezclas con Maltosa Cristalina sin Lubricar



### 8.3.3.2 Mezclas Lubricadas con Gliceril Behenato

Los coeficientes de determinación correspondientes a este modelo matemático, presentados en la tabla 13, indican que existe un grado de ajuste menor que con el

modelo Villafuerte. Los valores de presión de cesión que se muestran en la tabla 13 y en la gráfica 12, indican que en la proporción de 29.5/69.5/1 % de CM / MC / GB, la mezcla tiene la mayor habilidad para deformar plásticamente. Este valor presenta un ligero desplazamiento con respecto al punto de inflexión de fases determinado con el modelo anterior, (39.5/59.5/1 %), lo cual es congruente, ya que la presencia de GB le imparte plasticidad a la MC, lo que se manifiesta cuando la mezcla tiene menor proporción del material plástico. La consistencia máxima en el compacto no se encuentra en esta proporción, pues como ya se dijo, no depende de la capacidad de deformación plástica del material.

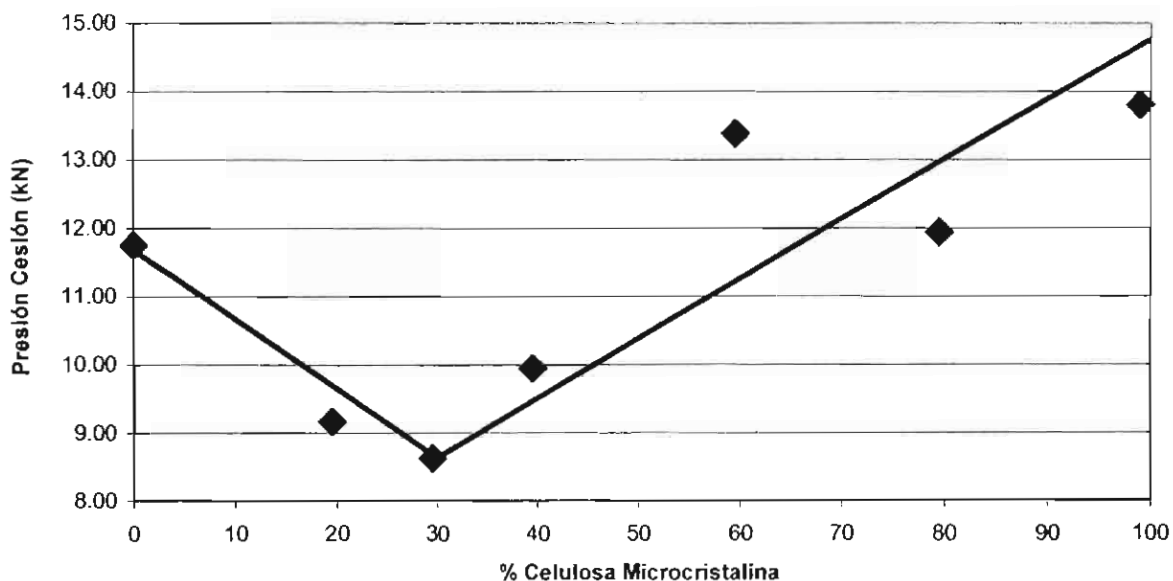
Tabla 13

Análisis de Regresión de la Compactabilidad ( modelo de Heckel

$\ln(1 / 1 - D) = K_h P + A_h$  ) de mezclas de celulosa microcristalina y maltosa cristalina lubricadas con gliceril behenato

Proporción Celulosa Microcristalina	Pendiente $K_h$	Ordenada $A_h$	Presión de Cesión kN	Coefficiente Determinación $r^2$
99 %	0,0724	2,2084	13,8031	0,8416
79.5 %	0,0838	1,2874	11,9382	0,9100
59.5 %	0,0747	1,7350	13,3849	0,9666
39.5 %	0,1005	1,2166	9,9492	0,8529
29.5 %	0,1159	0,6511	8,6292	0,9905
19.5 %	0,1091	0,9986	9,1684	0,9812
0 %	0,0851	1,3257	11,7467	0,9291

**Gráfica 12**  
**Efecto de la Proporción de Celulosa Microcristalina sobre la Presión de Cesión**  
**( Modelo Heckel ) de Mezclas con Maltosa Cristalina Lubricadas con Gliceril Behenato**



### 8.3.3.3 Mezclas Lubricadas con Estearato de Magnesio

Los valores de  $r^2$  del modelo matemático de Heckel, aplicado a las muestras lubricadas con EM, muestran diferencias importantes entre ellas, cuestión que es debida a la diferente capacidad de empaquetamiento y deformación de los componentes, por el efecto de la adición de estearato de magnesio. Los compactos elaborados en la proporción 99/0/1 % de CM / MC / EM presentan laminación, por lo que los datos para esta mezcla no son confiables (la densidad fue calculada fuera de la matriz). Descartando el punto anterior, en la gráfica 13 y la tabla 14, se observa que la presión de cesión más baja está en un intervalo de proporciones de 0/99/1 % a 19.5/79.5/1 % de CM / MC / EM, mostrando que estas mezclas poseen la mayor habilidad para deformarse plásticamente, menor habilidad de empaquetamiento en el interior de la matriz (valor de la ordenada  $A_h$  de la curva de regresión) y una mayor capacidad de consolidación.

La explicación para la mayor resistencia a la tensión de las tabletas, es debido a que el estearato de magnesio puede ser penetrado fácilmente por las partículas de MC, sin que las partículas de CM afecten la formación de enlaces. El resultado con este sistema, es que se origina un grado de consolidación semejante al que se lograría si el material tuviera un comportamiento plástico. No se detecta ninguna relación entre capacidad de empaquetamiento de estas mezclas y la deformación plástica del material, determinada exclusivamente por la fuerza aplicada.

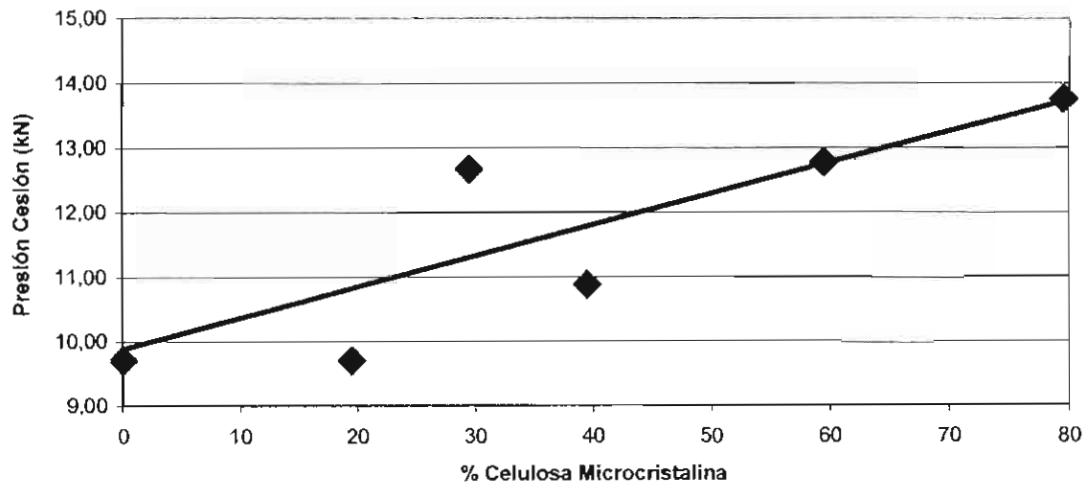
Los resultados indican que el comportamiento que tienen los materiales estudiados en este trabajo, es el descrito por Heckel en las curvas tipo B, o sea, polvos que densifican por fragmentación, sin que el empaquetamiento inicial tenga un efecto importante en la densificación posterior.

Tabla 14

Análisis de Regresión de Compactabilidad de las mezclas ( modelo de Heckel  $\ln(1/1-D) = K_h P + A_h$  ) de celulosa microcristalina y maltosa cristalina lubricadas con estearato de magnesio

Proporción Celulosa Microcristalina	Pendiente $K_h$	Ordenada $A_h$	Presión de Cesión kN	Coefficiente Determinación $r^2$
79.5 %	0,0727	1,9116	13,7545	0,6728
59.5 %	0,0783	1,8258	12,7730	0,8719
39.5 %	0,0919	1,4273	10,8809	0,9519
29.5 %	0,0789	1,8798	12,6752	0,8871
19.5 %	0,1031	1,2492	9,7006	0,9930
0 %	0,1030	0,9451	9,7081	0,9924

Gráfica 13  
Efecto de la Proporción de Celulosa Microcristalina sobre la Presión de Cesión (Modelo Heckel) de Mezclas con Maltosa Cristalina Lubricadas con Estearato de Magnesio





### 8.3.4 Modelo de Compactabilidad basado en la Porosidad de la Tableta

#### 8.3.4.1 Mezclas No Lubricadas

El modelo matemático propuesto por Walker es similar al de Heckel, y dicho autor linealiza la ecuación utilizando la porosidad de la tableta en lugar de la densidad. Esto conlleva a considerar la existencia de un error experimental que tiene consigo la determinación de la porosidad, ya que el modelo ideal de porosidad interparticular supone que todas las partículas en el sistema son de forma esférica. (23)

La gráfica 14 muestra el efecto de la fuerza de compactación sobre la porosidad de las tabletas elaboradas con las mezclas no lubricadas, la cual, como era de esperarse, disminuye en función del logaritmo de la fuerza de compactación.

No se aprecian cambios importantes en la porosidad de las tabletas elaboradas con las diferentes mezclas. Sin embargo, con los valores de fuerza de compactación intermedias, se observa que las tabletas son ligeramente más porosas, a medida que la proporción de CM disminuye, lo que significaría que la fractura de la MC no es suficiente para rellenar los espacios interparticulares. Al aumentar la fuerza de compactación, la porosidad es muy similar en todas las tabletas, más no su resistencia (tal como se puede observar en la gráfica 2), por lo que se puede asegurar, que depende de la fuerza de los enlaces.

El modelo matemático propuesto se ajusta bastante bien al tratamiento experimental de este tipo de muestras, tal como puede apreciarse con los valores del coeficiente de determinación mostrados en la tabla 15, y a pesar de que Walter señala un comportamiento anómalo en la CM (el cual probablemente se deba a que posee fracciones microscópicas de estructura cristalina y también de estructura amorfa). (23)

El análisis fundamental de este modelo, considera la relación  $A_p/K_p$  (intercepto / pendiente) como un indicativo del efecto de la porosidad en la resistencia de la tableta, siendo mayor cuando la resistencia del compacto es más baja; el autor interpreta el valor de la pendiente en función de la capacidad de deformación plástica del material.

De acuerdo a los datos de la tabla 15, la menor resistencia de las tabletas se presenta cuando se tiene una proporción de 60/40% de celulosa microcristalina / maltosa cristalina, resultado que concuerda con los valores de resistencia a la tensión mostrados en la gráfica 2, (no se consideró el resultado de las tabletas con 100% de CM, porque es anómalo)

Hay que considerar que es probable que todas las mezclas están teniendo un comportamiento anómalo, debido a la CM.

Tabla 15

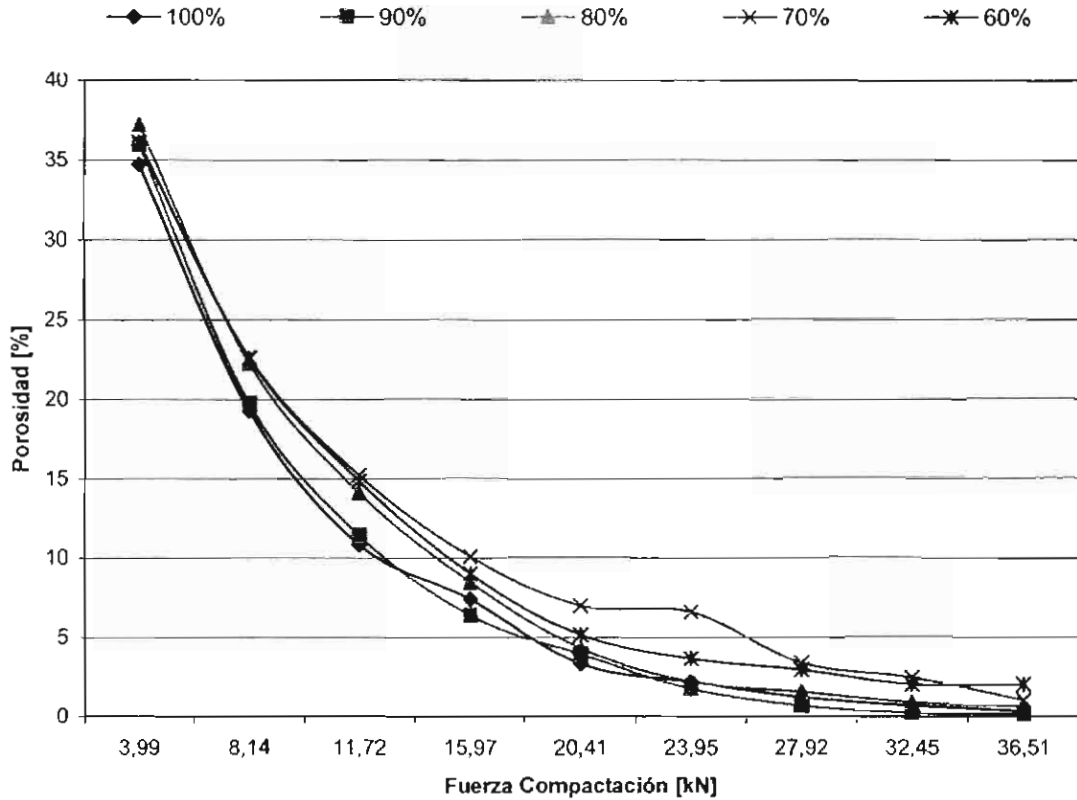
Análisis de regresión de compactabilidad de las mezclas del modelo

$1 / (1-E) = K_p \log P + A_p$  para tabletas de maltosa cristalina y celulosa microcristalina sin lubricar

Proporción Celulosa Microcristalina	Pendiente * $K_p$	Ordenada $A_p$	$A_p/K_p$	Coefficiente Determinación $r^2$
100 %	0,1201	1,1899	9,9095	0,9780
90 %	0,1543	1,2363	8,0129	0,9009
80 %	0,1410	1,2240	8,6810	0,8323
70 %	0,2688	1,4306	5,3223	0,9211
60 %	0,1349	1,2273	9,0983	0,9308

\* Se analizan los valores absolutos

Gráfica 14  
 Efecto de la Fuerza de Compactación sobre la Porosidad de Tabletas de Mezclas de Diferentes Proporciones de Celulosa Microcristalina y Maltosa Cristalina sin Lubricar



#### 8.3.4.2 Mezclas Lubricadas

Cuando se usan fuerzas de compactación menores de 16 kN, la porosidad de las tabletas elaboradas con las mezclas lubricadas con gliceril behenato, mostrada en la gráfica 15, se encuentra en un rango semejante a lo reportado para las mezclas no lubricadas (gráfica 14), mientras que la de las mezclas lubricadas con EM, se ven mayores diferencias entre diferentes mezclas.

El análisis de los valores  $A_p/K_p$  presentados en la tabla 16, muestran que en la proporción 0/99/1 % CM / MC / GB se obtienen las tabletas con menor resistencia a la tensión, resultados que coinciden con los mostrados en la sección 8.3.1.2.

Tabla 16

Análisis de Regresión de Compactabilidad de las mezclas del modelo

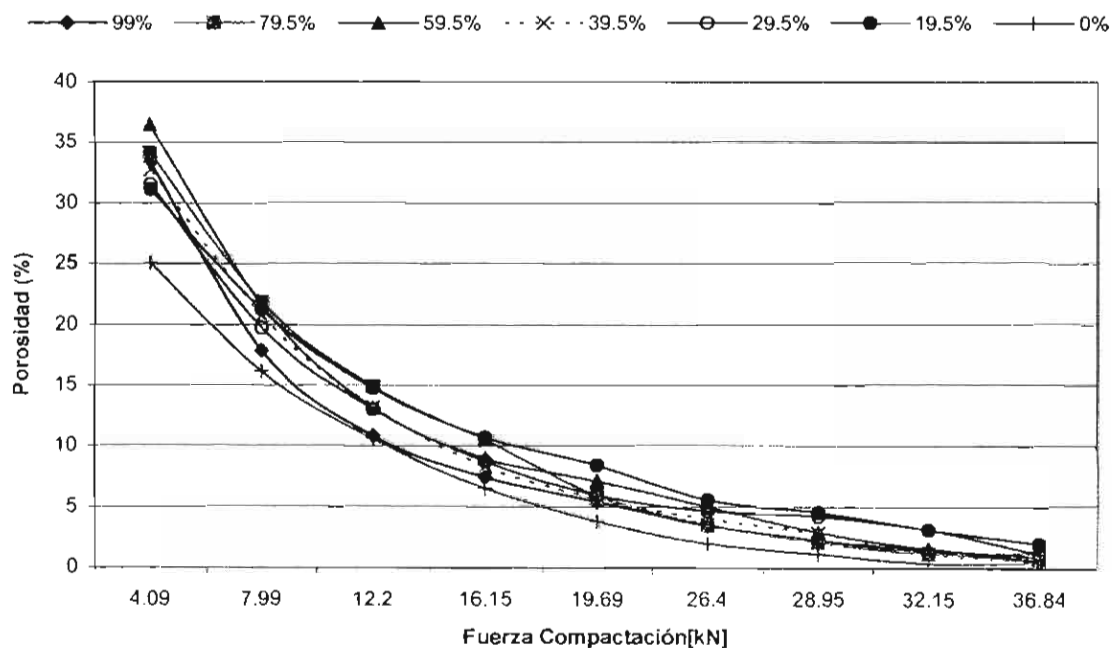
$1 / (1-E) = K_p \log P + A_p$  para tabletas de maltosa cristalina y celulosa microcristalina lubricadas con gliceril behenato

Proporción Celulosa Microcristalina	Pendiente * $K_p$	Ordenada $A_p$	$A_p/K_p$	Coefficiente Determinación $r^2$
99 %	0,1931	1,3093	6,7816	0,9898
79.5 %	0,1866	1,2990	6,9600	0,8843
59.5 %	0,2390	1,3845	5,7934	0,9818
39.5 %	0,2217	1,3474	6,0785	0,9161
29.5 %	0,1744	1,2915	7,4057	0,9313
19.5 %	0,2679	1,4386	5,3696	0,9969
0 %	0,1410	1,2198	8,6518	0,9200

\* Se analizan los valores absolutos

Gráfica 15

Efecto de la Fuerza de Compactación sobre la Porosidad de Tablet de Mezclas de Diferentes Proporciones de Celulosa Microcristalina y Maltosa Cristalina Lubricadas con Gliceril Behenato



La gráfica 16, muestra el efecto de la relación de celulosa microcristalina / maltosa cristalina sobre la porosidad de la tableta lubricada con EM, y en ella se observa, que la máxima habilidad para disminuir el volumen, se encuentra en la mezcla 0/99/1 % de CM / MC / EM.

El análisis de la relación  $A_p/K_p$ , de la tabla 17 indica que en la proporción 39.5/59.5/1 % CM / MC / EM, y en la 0/99/1 % de CM / MC / EM, se tendría la menor resistencia de las tabletas, resultados que coinciden con los valores reportados en la sección 8.3.1.3. Sin embargo, los datos mostrados indican que el EM, origina una mayor variación en el comportamiento de las diferentes mezclas.

La porosidad calculada para cada serie de tabletas, con y sin lubricante, fue comparada mediante el análisis de las pendientes, presentando poca diferencia, lo que indican que la resistencia no está afectada por la porosidad. No se puede apreciar una tendencia en los parámetros de regresión, respecto a la variación de porosidad por el comportamiento anómalo de la CM.

Tabla 17

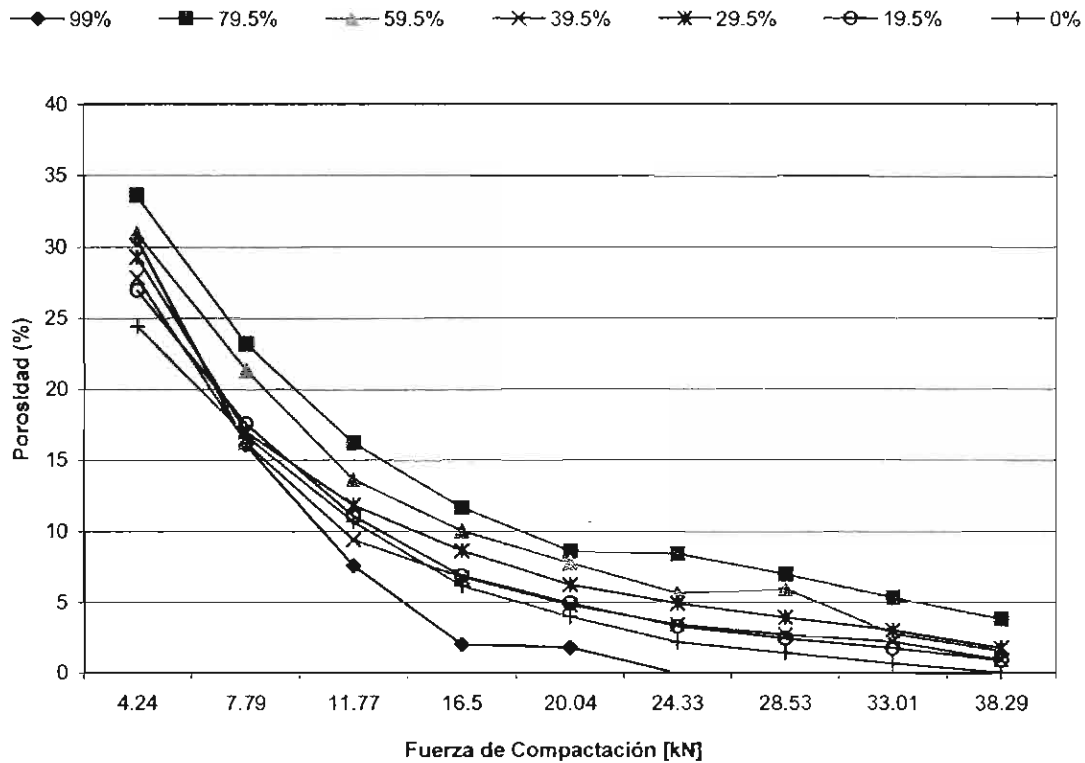
Análisis de Regresión de Compactabilidad ( modelo

$1 / (1-E) = K_p \log P + A_p$  ) de mezclas de celulosa microcristalina y maltosa cristalina lubricadas con estearato de magnesio

Proporción Celulosa Microcristalina	Pendiente * $K_p$	Ordenada $A_p$	$A_p/K_p$	Coefficiente Determinación $r^2$
79.5 %	0,1655	1,3116	7,93	0,9116
59.5 %	0,2691	1,4373	5,34	0,8802
39.5 %	0,1455	1,2383	8,51	0,9607
29.5 %	0,1845	1,3078	7,09	0,9929
19.5 %	0,1602	1,2581	7,86	0,9893
0 %	0,1415	1,2220	8,64	0,9660

\* Se analizan los valores absolutos

Gráfica 16  
 Efecto de la Fuerza de Compactación sobre la Porosidad de Tabletas de Mezclas de  
 Diferentes Proporciones de Maltosa Cristalina y Celulosa Microcristalina Lubricadas con  
 Estearato de Magnesio



### 8.3.5 Efecto de la Proporción de Maltosa Cristalina y Celulosa Microcristalina sobre el Tiempo de Desintegración de Tabletas Lubricadas.

#### 8.3.5.1 Mezclas Lubricadas

Se compararon los tiempos de desintegración de las tabletas lubricadas con los dos tipos de lubricantes, ya que presentaron un efecto completamente diferente en el mecanismo de compactación de las tabletas.

Dada la complejidad del proceso de desintegración, en el cual interviene tanto la capacidad de hidratación del compacto, como la sensibilidad de los enlaces a la presión hidrostática del agua, es evidente que la estructura interna de la matriz presentará un impacto en las características de desintegración de las tabletas.

Las gráficas 17 y 18 muestran el efecto de la fuerza de compactación sobre el tiempo de desintegración de las tabletas lubricadas con gliceril behenato y con estearato de magnesio, y se aprecia que alcanzan valores mucho más altos cuando se lubrica con gliceril behenato, siendo mayor cuando las tabletas tienen más proporción de CM. Sin embargo, en las tabletas con estearato de magnesio, los tiempos de desintegración más altos, son para las que tienen mayor proporción de maltosa microcristalina, lo que coincide con la resistencia de la tableta.

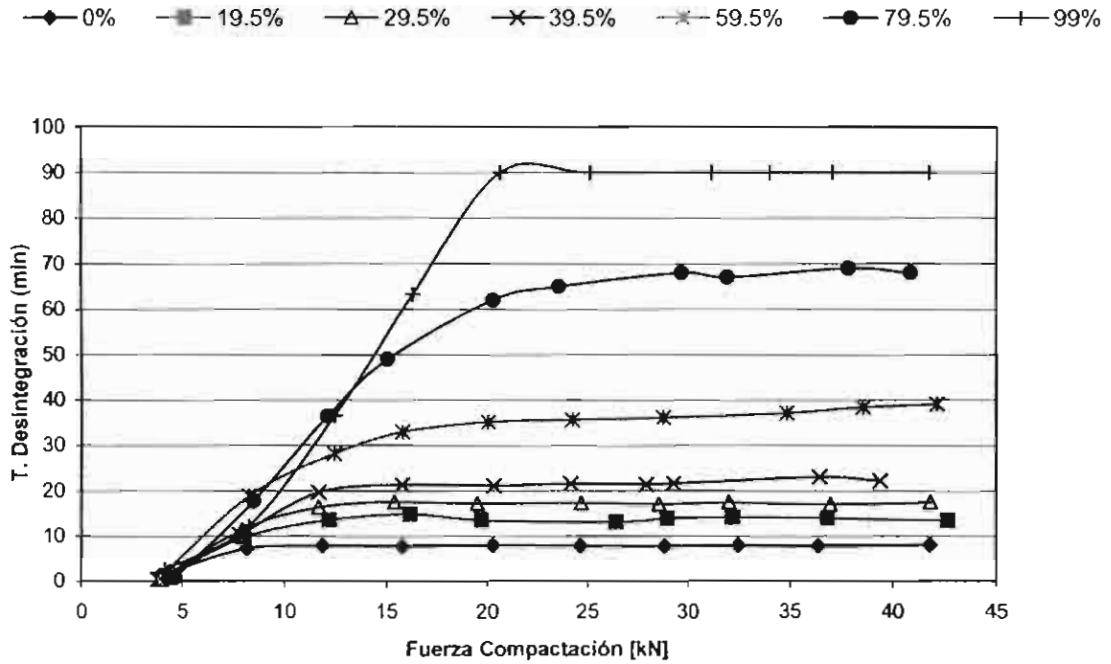
El efecto de la constitución de la mezcla en el tiempo de desintegración de las tabletas, puede ser apreciado más fácilmente en las gráficas 19 y 20 (tiempo de desintegración a la máxima fuerza de compactación, porosidad mínima) las cuales muestran un punto de inflexión dependiente del tipo de fase externa de la matriz del compacto. Cuando está presente el gliceril behenato, los tiempos de desintegración son más bajos en las tabletas de mayor proporción de maltosa cristalina. Esto puede ser explicado como una consecuencia de la interacción de dos fenómenos: por un lado, la menor fuerza de los enlaces de MC-MC, comparados con los de CM-

MC y CM-CM, que ceden fácilmente al impacto de la presión hidrostática del agua que ha penetrado en el interior de la tableta, y por otro, la ruptura del enlace y la mayor erosión de la tableta, debido a la alta solubilidad de este material en el medio acuoso.

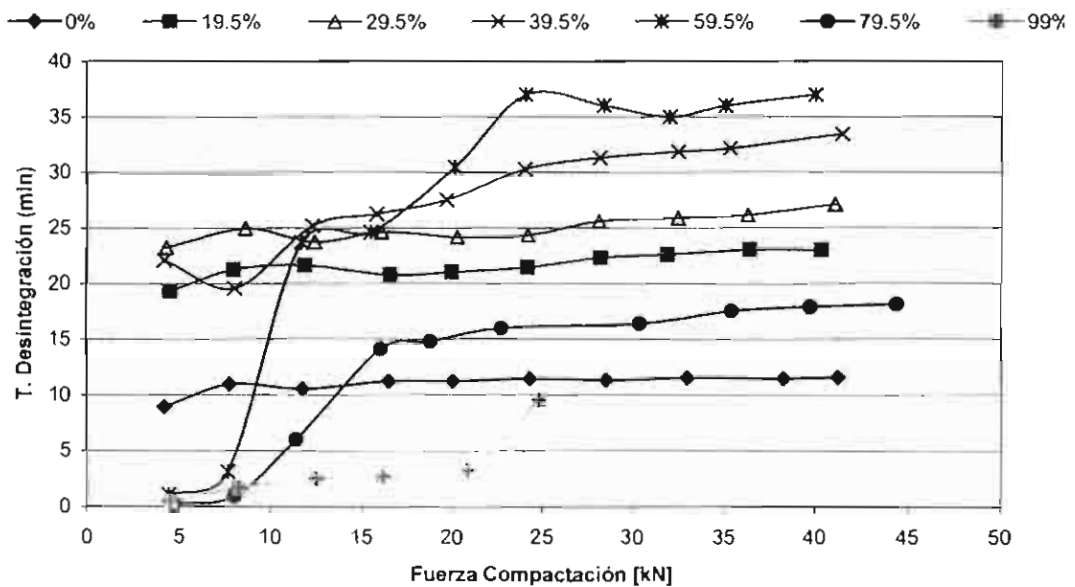
Cuando en las tabletas predomina la celulosa microcristalina, es decir, constituidas en su fase externa por un material insoluble, higroscópico, no hinchable, el mecanismo principal de desintegración es debido al efecto de la presión hidrostática del agua sobre la fuerza de los enlaces predominantes que son del tipo CM-CM. Aunado a esto, tal como ya se explicó, el gliceril behenato ha formado con la celulosa microcristalina una matriz muy compacta debido a los puentes sólidos de este componente, por lo tanto, es más difícil que el agua del medio de desintegración, penetre y desintegre el compacto.



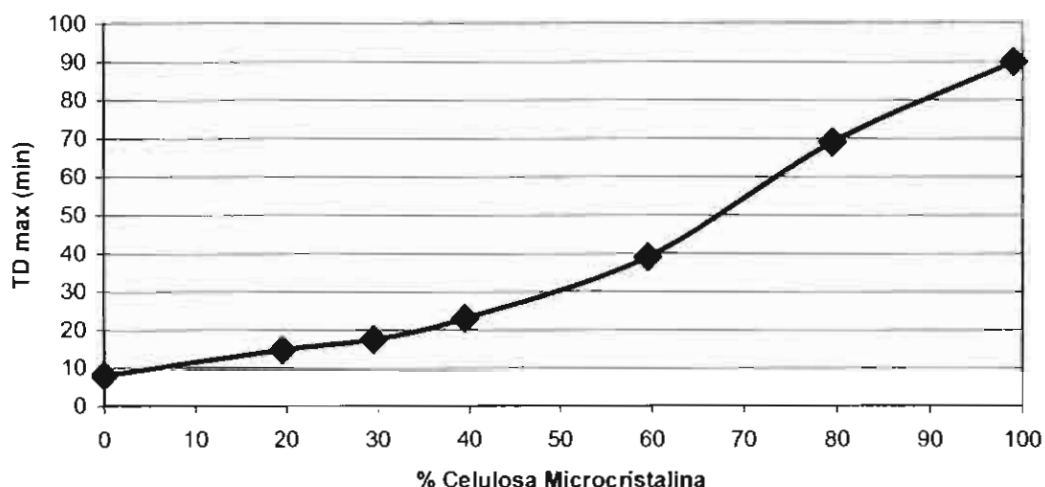
Gráfica 17  
 Efecto de la Fuerza de Compactación sobre el Tiempo de Desintegración de Tabletas de Mezclas de Diferentes Proporciones de Celulosa Microcristalina y Maltosa Cristalina Lubricadas con Gliceril Behenato



Gráfica 18  
 Efecto de la Fuerza de Compactación sobre el Tiempo de Desintegración de Tabletas de Mezclas de Diferentes Proporciones de Celulosa Microcristalina y Maltosa Cristalina Lubricadas con Estearato de Magnesio



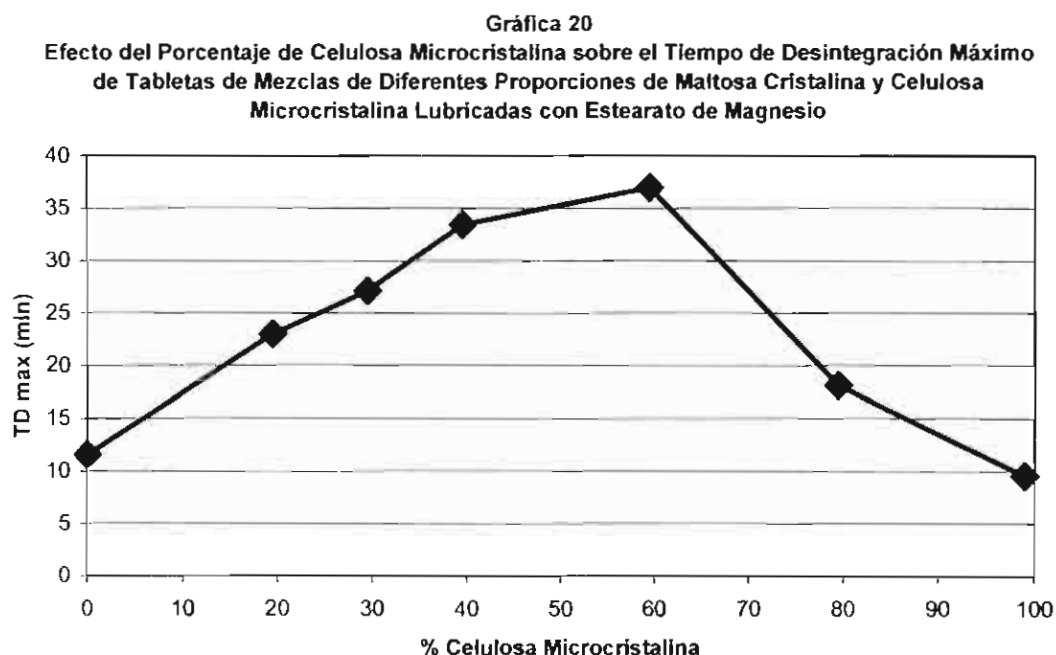
**Gráfica 19**  
**Efecto del Porcentaje de Celulosa Microcristalina sobre el Tiempo de Desintegración Máximo de Tabletas de Mezclas de Diferentes Proporciones de Maltosa Cristalina y Celulosa Microcristalina Lubricadas con Gliceril Behenato**



En las tabletas donde se ha utilizado el estearato de magnesio como lubricante, el comportamiento de desintegración es diferente. Se puede apreciar claramente en la gráfica 20, que existe un punto de máximo tiempo de desintegración, aproximadamente 50/50 CM / MC, donde, de acuerdo a los resultados del modelo Villafuerte, ya se tiene una matriz cuya fase externa está constituida por CM; en esta proporción ninguno de los mecanismos de desintegración señalados anteriormente puede ser efectivo, dando como resultado un alto tiempo de desintegración.

En la zona de 0/99/1 % a 59.5/39.5/1 % de CM / MC / EM disminuye el tiempo de desintegración hasta un mínimo, a medida que la proporción de maltosa microcristalina aumenta por la alta solubilidad de la fase externa. En la zona donde predomina la proporción de CM, también va disminuyendo el tiempo de desintegración, a medida que la proporción de celulosa microcristalina se incrementa, debido a la mayor tensión que presentan los enlaces CM-CM, debilitados por la película de EM que se encuentra entre las partículas, lo que

coincide con el hecho de que la resistencia a la tensión de las tabletas es menor en esta zona.



Los tiempos de desintegración tan altos obtenidos usando GB como lubricante, dependientes de la formulación, permiten ver la posibilidad de ajustar la proporción de CM-MC en la mezcla y obtener tiempos de desintegración que puedan regular la cinética de liberación de algún fármaco, lo que hace muy interesante los resultados de esta parte del estudio, para su aplicación en formulaciones de liberación controlada.

## 9. CONCLUSIONES

No existe incompatibilidad entre los materiales usados en la elaboración de las tabletas de CM y MC, por lo cual se considera que su comportamiento mecánico es debido exclusivamente a la composición de la mezcla.

Una alta proporción de MC en las mezclas, impide la adecuada expulsión de las tabletas debido a su alta adhesividad. La adición de gliceril behenato, mejora la procesabilidad de las mezclas. Sin embargo, la adición de este lubricante, disminuye la resistencia a la tensión de las tabletas, en aproximadamente 50%. El estearato de magnesio, afecta dramáticamente la compactabilidad de la celulosa microcristalina, por lo que su adición en las mezclas de celulosa microcristalina / maltosa cristalina, disminuye casi a la cuarta parte las propiedades de la resistencia de los compactos. La maltosa cristalina es menos sensible a la adición de estearato de magnesio que la celulosa microcristalina.

En las mezclas lubricadas con gliceril behenato la proporción donde se presenta inversión de fases es 39.5/59.5/1 % de CM / MC / GB y en las mezclas lubricadas con estearato de magnesio es de 29.5/69.5/ 1 % de CM / MC / EM, lo que indica un diferente tipo de interacción entre las partículas del diluyente y del lubricante.

La mayor habilidad de deformación plástica de las mezclas de CM-MC sin lubricar se encuentra en la proporción 90/10 % de CM / MC; en las mezclas lubricadas con gliceril behenato en 29.5/69.5/1 % de CM / MC / GB, y en las mezclas lubricadas con estearato de magnesio, en 0/99/1 % de CM / MC / EM.

En las condiciones de este estudio, no fue posible obtener datos muy confiables en cuanto a la aplicación del modelo de Walter. Se puede apreciar en los resultados lo que Celik (23) denominó un comportamiento anómalo debido a la presencia de CM. Aparentemente la porosidad no afecta la resistencia de las tabletas.

El tiempo de desintegración de las tabletas elaboradas con mezclas de CM / MC, depende de las características de la fase externa y del tipo de enlaces predominantes, así como del efecto de la presión hidrostática del agua, sobre la fuerza de los enlaces.

Con base en los resultados obtenidos, se comprobó la hipótesis de trabajo, ya que se modificaron las propiedades mecánicas y de desintegración de las tabletas, con la proporción de los componentes de la mezcla y con la adición de lubricantes, teniendo un efecto muy importante en la consolidación de la tableta, al modificar la interacción entre las partículas.

Se requiere de más de una técnica de evaluación, para incrementar la validez de las conclusiones obtenidas, mediante los estudios de compactación.

## 10. RECOMENDACIONES

1. Para las mezclas de celulosa cristalina y maltosa cristalina, que no se pudieron procesar sin lubricante, utilizar un lubricante externo que evite el pegado a los punzones; se sugiere una solución de estearato de magnesio en cloroformo atomizada en los punzones y matriz.
2. Para tener un mayor grado de ajuste en el modelo de Heckel, determinar la densidad verdadera de las mezclas, mediante el uso de un picnómetro de gas,
3. Con el objeto de ampliar el estudio se recomienda evaluar el efecto de los lubricantes sobre la fuerza de expulsión, comparando su eficacia como antiadherentes.
4. Con base en los resultados de este estudio, incluir un principio activo y comprobar la aplicación de estas condiciones, en la producción industrial.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. K. Marshall. Problem Solver. Compression / Compaction, Section 3. FMC Corporation. [www.fmcbypolimers.com](http://www.fmcbypolimers.com) , 2004.
2. Alderborn G, Nyström C. Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Chapters 1 – 3 Marcel Dekker Inc. London, 1996. pp vii – viii.
3. Jivraj. M., Martini L. and Thomson C. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *PSTT*, 2000; 3 (2): 58 – 63.
4. Jain S. Mechanical properties of powder for compaction and tableting: an overview. *PSTT*, 1999; 2 (1): 20 – 30.
5. Celik M. Overview of compaction data analysis techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1992; 18 (6&7): 767 – 810.
6. Newton M., Haririan I. and Podczeck F. The influence of punch curvature on the mechanical properties of compacted powders. *Powder Technology*, 2000; 107: 79 – 83.
7. Nasassrah M., Podczeck F. and Newton M. The effect of an increase in chain length on the mechanical properties of polyethylene glycols. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1998; 46: 31 – 38.
8. Álvarez-Lorenzo C., Gómez-Amoza J., Martínez-Pacheco R. Souto C. and Concheiro A. Evaluation of low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPCs) as filler-binder for direct compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000; 197: 107 –116.

9. Garekani H., Ford J., Rubinstein M. and Rajabi-Siahboomi. Highly compressible paracetamol – II. Compression properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000; 208: 101 –110.
10. Danjo K., Kimura H. and Otsuka A. Influence of punch velocity on the compressibility of granules. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1996; 22 (9&10): 933 – 942.
11. Adolfsoon A., Gustafsson C. and Nystrom C. Use of tablet tensile strength adjusted for surface area and mean interparticulate distance to evaluate dominating bonding mechanism. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1999; 25 (6): 753 – 764.
12. Monedero M., Jimenez-Castellanos M., Velasco M., and Muñoz-Ruiz A. Effect of compression speed and pressure on the physical characteristics of maltodextrin tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1998; 24 (7): 613 – 621.
13. Fitzpatrick j. Mitchell C., and Tumbull M. Compaction force analysis: Research tool for assessing mass-produced acetaminophen granulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1997; 23 (4): 375 – 378.
14. Wells J. and Larhrib H. Polyethylene glycol and dicalcium phosphate mixtures: effect of tableting pressure. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997; 159: 75 – 83.
15. Akande O., Rubinstein M., Rowe P. and Ford J. Effect of compression speed on the compaction properties of a 1:1 paracetamol – microcrystalline cellulose mixtures prepared by single compression and by combinations of pre-compression and main compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997; 157: 127 – 136.
16. Yang L., Venkatesh G. and Fassihi R. Compaction simulator study of a novel triple-layer tablet matrix for industrial tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997; 152: 45 – 52.



17. Kuentz M., and Leuenberger H. A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2000; 49: 151 – 159.
18. Celik M. and Maganti L. Formulation and compaction of microspheres. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1994; 20 (20): 3151 – 3173.
19. Busignies V., Tchoreloff P., Leclerc B., Hensen C., Keller G. and Couarraze G. Compaction of crystallographic form of pharmaceutical granular lactoses. II Compacts mechanical properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004; 58: 577 – 586.
20. Castillo S. and Villafuerte L. Compactibility of ternary mixtures of pharmaceutical powders. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 1995; 70: 329 – 337.
21. Garzón L. and Villafuerte L. Compactibility of mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 2002; 231: 33 – 41.
22. Garzón L. and Villafuerte L. Compactibility of agglomerated of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003; 258: 153 – 163.
23. Celik M. and Marshall K. Use of a compaction simulator system in tableting research. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1989; 15(5): 759 – 800.
24. Gabaude C., Guillot M., Gautier JC. and Saudemon P. Effect of true density, compacted mass, compression speed and punch deformation on the mean yield pressure. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1999; 88: No. 7.

25. Rowe R. and Roberts R. The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. *J. Phar. Pharmacol.*1985; 37: 377 – 384.
26. Garr J. and Rubinstein M. The effect of rate of force application on the properties of microcrystalline cellulose and dibasic calcium phosphate mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 1991; 73: 75 – 80.
27. Di Martino P., Di Cristofaro R., Barthélémy C., Joiris E., Palmieri Filippo G. and Sante M. Improved compression properties of propyphenazone spherical crystals. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000; 197: 95 –106.
28. Monedero M.C., Muñoz A., Velasco M.V. and Jiménez-Castellanos M.R.Constant compression – decompression stress rate profile to obtain rate dependence of maltodextrin for direct compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 1996; 132: 183 – 188.
29. Kim H., Venkatesh G. and Fassihi R. Compactibility characterization of granular pectin for tableting operation using a compaction simulator. *International Journal of Pharmaceutics*, 1998; 161: 149 – 159.
30. Asghamejad M. and Storey D. Application of a compaction simulator to the design of a high-dose tablets formulation. Part I. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1996; 22 (9&10): 967 – 975.
31. Morris L., Schwartz J. Isolation of densification regions during powder compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1995; 21 (4): 427 – 430.
32. Kuentz M., and Leuenberger H. Pressure susceptibility of polymers tablets as a critical property: A modified Heckel equation. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1999; 88 (2): 174 – 179.

33. Abdallah O. Evaluation of some lipophilic materials as release controlling filler for the development on ibuprofen formulations. *Alex. J. Pharm. Sci.* 1992; 6 (9): 243 – 246.
34. El-Sayed G. El-Said Y., Meshall M. and Schwarts J. Kinetics of theophylline release from different tablet matrices. *S.T.P Pharma Science*, 1996; 6 (6): 390- 397.
35. El-Sayed G. El-Said Y., Meshall M. and Schwarts J. Comparative bioavailability of theophylline from tablets with different sustained release kinetics. *S.T.P Pharma Science*, 1996; 6 (6): 398- 402.
36. Perez M. Ghaly E and Marti A. Sustained release phenylpropanolamine hydrochloride from ATO 888 matrix. *PRHSJ*. 1993; 12 (4) 263 – 267.
37. Diaye A., Janin V. Bérard V. Andres C. and Pourdelot Y. Comparative study of the lubricant performance of compritol 888 ATO: effect of polyethylene glycol behenate on lubricant capacity. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003; 254: 263 – 269.
38. Zuurman K., Van der Voort Maarschalk K. and Bolhuis G. Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, 179: 107 – 115.
39. Ebba F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D. and Joachim J. Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2001; 52: 211 – 220.
40. Katikanemi P., Upadrashta S., Rowling C. Neau S. and Hileman G. Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press speed and lubricants. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995; 117: 13 – 21.

41. Delacourte A., Predella. P., Leterme P. A method for quantitative evaluation of the effectiveness of the lubricants used in tablet technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1993; 19(9): 1047 – 1060.
42. Di Martino P., Joiris E. and Martelli S. Particle interaction of lubricated or unlubricated binary mixtures according to their particle size and densification mechanism. *Il Farmaco*, 2004; 59: 747 – 758.
43. Mollan M. and Celik M. The effect of lubrication on the compaction and post-compaction properties of directly compressible maltodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*, 1996; 144: 1 – 9.
44. Delacourte A., Guyot J., Colombo P. And Catellani P. Effectiveness of lubricants and lubrication mechanism in tablet technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1995; 21 (19): 2187 – 2199.
45. Santiago S. Estudio por análisis térmico de la forma de preparación de la mezcla para una formulación de cápsulas. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. UNAM. 1996
46. Gordon R., VanKoeveering C. and Reits D. Utilization of differential scanning calorimetry in the compatibility screening of ibuprofen with the stearate lubricants and construction of phase diagrams. *International Journal of Pharmaceutics*, 1984; 21: 99 – 105.
47. Uesu N., Gómez Pineda A. And Winkler A. Microcrystalline cellulose from husk: effects of solvent treatments on its properties as acetylsalicylic acid carriers. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000; 206: 85 – 96.

48. Cotton M., Wu D. and Vadas E. Drug – excipients interaction study of enalapril maleate using thermal analysis and scanning electron microscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, 1987; 40: 129 – 142.
49. USP 25 NF (2004)
50. Handbook of pharmaceutical excipients. Edited by Press Pharmaceutical & American Pharmaceutical Association. Forth edition. 2003
51. Advantose 100® Maltose Powder for direct compression. Technical Bulletin. SPI Pharma. Bulletin # 104
52. Compritol 888 ATO® Precirol ATO® 5. Advanced Tablet & Capsule Lubricants. Technical Bulletin. Gattefossé
53. Wells J.I. Pharmaceutical Preformulation, Edited by Halsted Ellis Horwood. 1988, London England, page 210
54. Iloañusi N. & Schwartz J, The effect of wax on compactation of microcrystalline cellulose beads made by extrusion and spheronization. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1998, 24 (1), 37 - 44

## 12. GLOSARIO

Los siguientes términos son los más comúnmente usados con relación a la compactación de polvos:

**Compactabilidad:**

La habilidad de un polvo para formar una unidad o bien para formar un compacto; generalmente se describe en términos de resistencia de una tableta como la función de una fuerza de compactación aplicada.

**Compactación:**

La transformación de un polvo en una especie congruente de forma definida por la compresión de un polvo.

**Compresibilidad:**

La habilidad de un polvo para ser comprimido (ser reducido de volumen) mediante la aplicación de una fuerza dada.

**Compresión:**

La reducción en volumen de un polvo debido a la aplicación de una fuerza, por ejemplo, carga o vibración

**Consolidación:**

Generalmente se usa como un sinónimo de compactación. El término también ha sido usado para describir la compresión de polvos.

**Deformación elástica de partículas:**

La deformación recuperable de las partículas independiente del tiempo. Deformación que ocurre en paralelo a la contracción de partículas.

Dureza:

Es la resistencia de una especie a la penetración en la superficie de la especie.

Deformación de partículas:

El cambio en la forma de una partícula durante la compresión. Puede ser cuantificada con cualquier factor de forma de la partícula como una función de la fuerza aplicada durante la compresión.

Deformación plástica de partículas:

La deformación permanente de una partícula independiente del tiempo. Grado de deformación el cual es controlado por la fuerza aplicada e independiente del tiempo de la carga. La deformación que ocurre sin un cambio en el volumen de la partícula.

Fragmentación de partículas:

La fractura de una partícula en un número de fragmentos pequeños, discretos durante la compresión. Puede ser cuantificada como el cambio en el tamaño de partícula o área superficial de una partícula con la aplicación de una fuerza durante la compresión.

Deformación de una partícula independiente del tiempo:

Grado de deformación de una partícula controlada por la aplicación de una fuerza y el tiempo de la carga.

Deformación viscoelástica de partículas:

Deformación recuperable dependiente del tiempo de una partícula.

Deformación viscosa de partículas

Deformación permanente dependiente del tiempo de una partícula.