

50^{2e1}



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

“El Efecto de la Humedad en la Compac- tación de Materiales Farmacéuticos”.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
JUAN TORRES JAIME

Director de Tesis DR. LEOPOLDO VILLAFUERTE ROBLES

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx.

1990



V N A M



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE GENERAL

Agradecimientos	1
I Introducción	2
Hipótesis	18
Objetivo primario	18
Objetivo secundario	18
II Parte experimental	19
Materias primas	20
Material de laboratorio	20
Equipo	20
Métodos	20
III Resultados	25
Análisis y discusión de resultados.....	60
Conclusiones	64
Referencias	67

Índice de Tablas.

Tabla 1. Resultados de Presión de compactación v.s presión de expulsión, coeficiente de variación - para la Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, avicel ph-101, Polivinilpilorridona.....	27
Tabla 1.1 Resultados de las regresión lineal del modelo matemático para la presión de expulsión de los comprimidos de: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Avicel ph-101 y Polivinilpilorridona	29
Tabla 2. Resultados de Presión de compactación v.s Alturas de los comprimidos, coeficiente de variación, para la Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Avicel ph-101, polivinilpilorridona....	35
Tabla 2.1 Resultados de la regresión lineal del modelo matemático, para las alturas de los comprimidos de los cuatro excipientes	37
Tabla 3. Resultados de Presión de compactación v.s Durezas de los comprimidos, coeficiente de variación, de cada uno de los excipientes.....	44
Tabla 3.1 Resultados de la regresión lineal del modelo matemático para las durezas de los comprimidos de los excipientes.....	46
Tabla 4. Resultados de # de golpes v.s Volumen del sedimento para los excipientes, así como su coeficientes de variación	52
Tabla 4.1 Resultados de la regresión lineal del modelo matemático del Volumen del sedimento para los cuatro excipientes	54

Índice de Gráficas

Gráficas de la Tabla 1.

Lactosa monohidrato	30
Almidón de maíz	31

Avicel ph-101	32
Polivinilpilorrídona.....	33
Gráfica de Humedad % v.s P. de expulsión	34
Gráficas de la Tabla 2.	
Lactosa monohidrato	39
Almidón de maíz	40
Avicel ph-101	41
Polivinilpilorrídona	42
Gráfica de Humedad % v.s Alturas de los comprimidos..43	
Gráficas de la Tabla 3.	
Lactosa monohidrato	47
Almidón de maíz	48
Avicel ph-101	49
Polivinilpilorrídona	50
Gráfica de Humedad % v.s Durezas de los comprimidos.51	
Gráficas de la tabla 4.	
Lactosa monohidrato	55
Almidón de maíz	56
Avicel ph-101	57
Polivinilpilorrídona	58
Gráfica de Humedad % v.s Volumen del sedimento	59

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco al Dr. Leopoldo Villafuerte Robles y al M.C Vicente Alonso Pérez, por su apoyo en la realización de este trabajo.

A los maestros que forman el jurado calificador: QFI. Cristina Reyes González, M.C Rodolfo Cruz Rodríguez, Q.F.B José Antonio Garduño Rosas y Q.F.B David Quintanar Guerrero por sus valiosos comentarios ; al personal y compañeros de la sección de farmacia de la Facultad de Estudios Superiores Cuscutitlan, por su amistad ; a mis Hermanos José, Araceli, Gabriel y Daniel ; a mis Padres Lucas Torres González y Ma. Ascención Jaime Toledo por todo el apoyo moral y económico.

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio de Diseño y Estabilidad de Medicamentos del departamento de Farmacia, de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

Agradezco el apoyo brindado, por el personal que labora en este departamento.

CAPITULO I.

Introducción.

El proceso de compactación de los polvos farmacéuticos y de los materiales granulados hechos a través de una masa cohesiva para la formación de los comprimidos, es un proceso complejo en contraste con su simplicidad aparente. (1). Mecanicamente, el proceso consiste en la imposición de una presión en el polvo y de una disminución en el volumen - confinándolo progresivamente, hasta que queda completamente terminado el comprimido (3).

Previo al estudio de las operaciones y los materiales necesarios para la obtención de los comprimidos, es conveniente hacer un tratamiento básico del fenómeno por el cual dos partículas de materiales iguales o diferentes, pueden llegar a unirse para integrar una unidad superior con identidad morfológica propia; a este fenómeno se le denomina aglomeración. (3,6).

La aglomeración o unión de estas dos partículas en la situación postulada se puede realizar por diversos procedimientos; unos físicos, no intervienen terceros materiales en la unión, otros, fisicoquímicos, estos hacen uso de un adyuvante para lograr la consolidación. Estos procedimientos de consolidación, aplicados a una masa de polvos nos ofrecerá un sistema en que todas las partículas se unen, dando un conjunto único. (2). Analizando los métodos de aglomeración, y así mismo comprender más objetivamente el fenómeno, nos referiremos principalmente a la humectación, la cual la unión de las partículas puede lograrse simplemente humedeciendo el polvo. El líquido reúne por tensión superficial, a varias partículas entre sí; elimina por reemplazo la película de aire y por ulterior secado, se quita el líquido de humectación y las partículas quedaran unidas (2,3,6).

Una vez que hemos logrado ligar una masa o lecho de polvos por cualquiera de los procedimientos, cuya teoría - acabamos de reseñar muy brevemente, como operación adicional

Debemos imponer un límite geométrico a la aglomeración lograda, esta operación se le denomina granulación ; en donde el objetivo principal es la de uniformar el tamaño de los aglomerados (2,3,7). Esta uniformidad es capital, en efecto los comprimidos se hacen en la matriz o recinto de una prensa-balancín, de modo tal que esa cámara de compresión recibe una determinada cantidad en volumen del polvo o del granulado para comprimir, ya como sabemos el compacto final se le exige una constancia de peso total y un contenido dado de fármaco y también en peso. Las máquinas tableteadoras miden volumen y nosotros exigimos una constancia en peso. Para resolver la situación de la cámara de compresión o matriz, deberá recibir el material físicamente uniforme, en el cual un determinado peso ocupe el mismo volumen y para resolver este problema: se requiere que la densidad aparente sea siempre la misma. Lo logramos con tamaño de partícula uniforme y con un lecho de flujo libre, de modo que no se produzca irregularidades en el relleno de la cámara por variaciones en la porosidad o en la densidad aparente. Es importante mencionar entre las propiedades que hay que tomar en cuenta al examinar a los gránulos y sus lechos, destacan : Forma , Tamaño , volumen aparente, porosidad , dureza , humectación, flujo y elasticidad-plasticidad ; a esta última propiedad hablaremos con más detalle.

En la obtención de comprimidos, el destino final de polvos, microgránulos y gránulos es el de consolidarse para producir, por presión, el compacto final. Tal consolidación presupone que las unidades estructurales que se comprimen son capaces de deformarse por acción de una fuerza mecánica , sin perder su individualidad, (o sea sin pulverizarse), y estableciendo nuevas relaciones geométricas y físicas entre sí. De ahí de las cualidades reológicas de elasticidad-plasticidad de los gránulos sean de importancia para lograr tales objetivos. Para completar, traeremos a colación algunos aspectos reológicos básicos que tienen relevancia para nuestro objetivo. (1,4). Decimos que un sólido (partícula de polvo, gránulo, comprimido) se deforma , cuando sufre variación de sus dimensiones y forma. En casos muy generales (porosidad notable), -

puede, con el tiempo, haber variación también en el volumen. Tal deformación puede producirse, sea por variación en la temperatura o bien, por fuerzas exteriores que actúan sobre el sólido. Por lo general, en la teoría de la compresión se consideran sólo estas últimas, aunque no debe omitirse en los razonamientos rigurosos el efecto térmico.

Consideremos una partícula sólida y una fuerza exterior. Las deformaciones "elementales" que se pueden producir son varias: Por tracción del sólido en una dirección y en sentidos opuestos, tendremos una deformación por tensión ó elongación (fig. 1).



Fig. 1 Deformación por tensión.

Si se considera siempre una partícula sólida anisotrópica sustentada mecánicamente en sus dos extremos, apliquemos una tensión perpendicular a su eje mayor, lograremos una deformación por flexión (fig. 2).

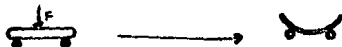


Fig. 2 Deformación por flexión.

Si se aplica una fuerza también perpendicular a su eje mayor pero tangencial, se producirá una deformación por corte o cizalla. (fig. 3).

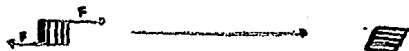


Fig. 3 Deformación por corte.

La aplicación de un par de fuerzas tangenciales en sentido opuesto engendra una deformación por torsión (fig. 4)

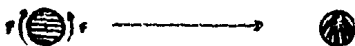


Fig. 4 Deformación por torsión.

Finalmente, procediendo en direcciones opuestas aplicadas para el primer caso de deformación por tensión, que es la que más nos interesa, aunque debe enfatizarse que en la génesis de un comprimido, como veremos, todos estos tipos de deformaciones son de esperar que se produzcan por sus partículas sólidas integrantes. (fig. 5). (1,2,3,4).

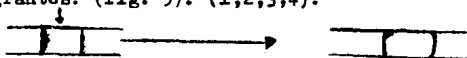


Fig. 5. Deformación por compresión.

Para los materiales que entran en la elaboración de los comprimidos, podemos observar un comportamiento de deformación que es función de la fuerza aplicada. En la gráfica de la figura 6, se puede seguir mejor la relación existente entre la tensión aplicada y la deformación, ésta última medida por la variación geométrica producida.

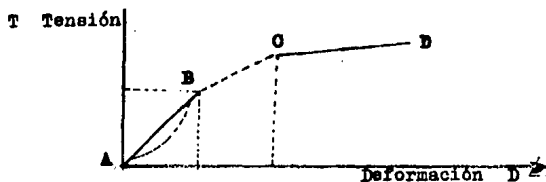


Fig. 6. Relación tensión-deformación.

Si se parte del punto A, al aplicar la fuerza se observa un incremento de la deformación que es directamente proporcional a ella (recta AB). Si cesa de actuar la fuerza, el sólido recobra la forma que tenía en A (deformación = 0). Este tipo de comportamiento se denomina elasticidad y la deformación a lo largo de AB se dice que es elástica; cesa la fuerza se recobra la forma. La expresión algebraica de esta relación simple se conoce en reología como ley de Hooke. (12). Pero si la tensión o fuerza sigue actuando, el comportamiento del sólido - toma otro aspecto. Comenzando en B es posible ver que al cesar la fuerza, no se recobra totalmente la forma.

A partir de C discretos incrementos de la fuerza producen - deformaciones mayores, al suprimir T no se recobra la forma original, la deformación es permanente. El comportamiento del sólido, iniciado en B, y que ya es completo en C, se denomina plasticidad, y la deformación plástica representa la supresión de las fuerzas intermoleculares en el sólido primitivo, para crear otras relaciones nuevas en otro punto del sólido - tal cambio de locus de acción de esas fuerzas produce una nueva forma inestable. Si continuamos la presión, en el punto D, el sólido ya no es capaz de absorber energía con deformación - sea plástica o elástica - y la única manera de absorberla es creando energía de superficie. En otros términos, al llegar a D se produce ruptura del sólido, y en el caso de los gránulos sometidos a compresión, ello significa la pulverización de los mismos. Entre B y C el comportamiento es mixto; en las proximidades de B hay aún mucha elasticidad y poca plasticidad, en tanto que lo inverso sucede en las vecindades de C. El punto B es llamada tensión inicial de fluencia; a partir de él, el comportamiento del sólido es plástico no hay recuperación formal. (1, 4)

De las consideraciones anteriores se intuye que el fenómeno es más complejo de lo que aparenta. Un factor que no tuvimos en cuenta entrará ahora en juego; el tiempo. Las recuperaciones de forma, yendo de B hacia A no son instantáneas, la línea curva punteada que se muestra en el gráfico de la figura anterior, muestra el camino común para muchos materiales elásticos cuando cesa la fuerza deformante, estudiando T y D en función del tiempo. El que la recuperación elástica no sea instantánea constituye el fenómeno de histéresis elástica. Como veremos luego y como ha recalado Hiestand (13) - muchos de los problemas de la compresión se ubican en esta área. Los gránulos sometidos a compresión sufren distintos géneros de deformación analizados (tensión, flexión, corte, torsión y compresión) en una modalidad elástico-plástico. El problema radica en que cada tipo de deformación tiene un valor propio de tensión de fluencia, por lo que la compresión final aparece como un fenómeno muy complejo, en que la naturaleza de los materiales y su historia previa son de importancia.

Haciendo un análisis físico de la compresión, en su forma más esquemática, un comprimido se produce en una matriz o espacio cerrado metálico, por acción de la presión. La fig. 7, esquematiza la secuencia de los eventos, ilustrada en corte de la matriz M, que aloja un punzón inferior P_i , sobre el cual se forma la cavidad que será llenada por los gránulos G (I). Acto seguido desciende el punzón metálico superior P_s , que opera la compresión o compactación. Terminado su trabajo, P_s sube, abandonando la cámara de compresión y, de inmediato, comienza el ascenso del punzón inferior (IV), que empujando hacia arriba el comprimido terminado, lo hace aflorar a la superficie de la matriz (V).

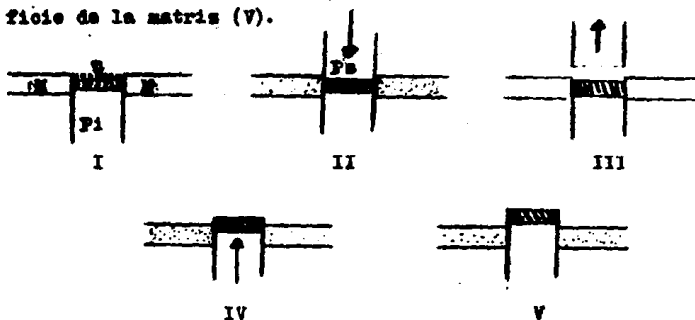


Fig. 7 Esquema de la compresión.

Corresponde el análisis detallado de estas etapas desde el punto de vista del granulado, relacionando la deformación y la elasticidad de los materiales con la formación de los comprimidos. La mayoría de las dificultades que se originan en la compresión derivan de problemas a éste nivel que no han sido reconocidos y, por lo tanto, no se han remediado. (1, 4, 13) son algunas de las referencias básicas para estos estudios. Comenzamos en la situación (I) de la figura 7; el granulado llenó hasta el ras la cámara de compresión. Al descender el punzón superior comienza el ciclo de la compresión; la energía cinética que trae y que imparte al lecho de gránulos, al principio es absorbida, en su mayoría por la fricción entre las partículas al aproximarse íntimamente

unas con otras, con lo que el exgranulado queda firme fig. 8 es la fase llamada de acondicionamiento ó empaquetamiento - ("packing") del granulado. La porosidad del lecho disminuye apreciablemente : en un primer momento por desaparición de los espacios vacíos entre gránulos o partículas más que a una disminución genuina de la porosidad interparticular. El aire que existe entre los gránulos o partículas sale fuera en este momento, y si la porosidad es alta y hay muchos finos es posible observar -por fuga de finos- un "efecto de corona" de salida de aire interparticular.

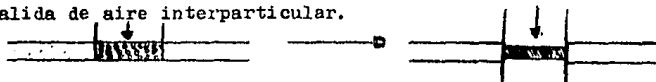


Fig. 8. Fase de acondicionamiento (empaquetamiento)

Al continuar la presión, los gránulos se compactan, comienzan por perder sus capilares y luego se inicia la deformación. (fig. 9). Esta es elástica al comienzo para algunos de los materiales o de los gránulos, pero como la presión continúa, se llega a la presión de fluencia, con lo que se alcanza la deformación plástica; algunos de los sólidos fluyen cual líquido espeso en una serie de direcciones, determinadas por la más rápida disipación de la tensión a que se hallan sometidos. La energía de compresión en esta segunda etapa de deformación es consumida por la fricción contra la matriz, y por el trabajo de deformación plástica. Es común que en los puntos de contacto interparticulares, se produzcan en esta etapa flash térmicos que operan en el sinterizado de partículas. (1,3,4,13,14).

Al comprimir cualquier material sólido se llega a una presión, variable según la naturaleza del mismo, en que la aproximación de las moléculas hace surgir fuerzas de cohesión. Los gránulos, sufriendo deformaciones elástico-plásticas emiten protrusiones que se enlazan entre sí, haciendo cohesión en los puntos de contacto próximo o íntimo.



Fig. 9. Fase de deformación.

Tal intrusión de las protrusiones caracteriza la tercera etapa de la compresión : el forjado. Usando un -
simil geológico, puede decirse que se produce una intrusión metamórfica entre los gránulos, engendrándose la coherencia del comprimido final por engarzado de ellos. El forjado es la etapa crítica en la formación de un comprimido. Ahí aparecen todas las virtudes y los vicios de la formulación y -
de la granulación. Las protrusiones ejercen efectos de atracción unas con otras, de modo que si hay partículas muy duras, su deformación por intrusión puede pulverizar otras -
más blandas. En este aspecto es notorio el gránulo de lactosa, muy duro y con alta presión plastificante, que es capaz de engendrar por medio de éste mecanismo, polvo interno por genuina pulverización. (3,6,8).

Igualmente en el forjado es que se aprecia el equilibrio de la formulación que debe de existir entre--
los componentes con deformación plástica y los de deformación elástica para la presión con que se esta trabajando. Un exceso de elásticos no producirá un forjado conveniente, y al cesar la presión, el comprimido se desintegrará, ya que por su elasticidad intacta, los gránulos recobrarán su forma -
primitiva.

Supongamos ahora que, una vez logrado el forjado correcto, es decir, consolidado el comprimido, sigue aumentando la presión. No es hipotético sino real, producto de una operación mal estudiada. Los gránulos ya habían llegado al máximo de su deformación plástica y no solo nos acercamos al punto D de la gráfica de la figura 6; lo pasamos, produciéndose un colapso plástico de todos los forjados; la energía -
que sigue ingresando al sistema - inabsorbible ya que en el trabajo de deformación - se consume en energía de superficie provoca la pulverización de gránulos y forjados; a la salida el comprimido aparece sin estructura, cuando no totalmente pulverizado. (5,10).

En un ciclo ideal de compresión, ésta se detiene en el forjado. En la práctica es inevitable que se produzcan

zonas de pulverización, igualmente engendrán regiones de deformación plástica predominante, y otras de preferencia elásticas.

Al iniciarse hacia arriba la carrera del punzón superior (etapa III de la figura 7) se produce un alivio de presión en el sentido axial; y los componentes que sólo habían experimentado deformación elástica, al recuperar forma darán una resultante axial, con expansión del comprimido en ese sentido. La etapa final de la compresión (IV y V) es la expulsión (eyección), el comprimido aflora de la matriz, a su salida el alivio de la tensión elástica es diametral, la elasticidad residual dilata el comprimido en esa dirección. De hecho, un comprimido, un comprimido bien formulado y terminado, no cabe en la matriz que lo hizo. Resulta de este examen que en todas las formulaciones debe de haber un equilibrio entre los componentes (gránulos, partículas de polvo) que sufran deformación plástica y los que experimentan la elástica. De no ser así, la histeresis de estos últimos suprimirá las cohesiones logradas en el forjado y el comprimido resultará frágil o se deshará(1,4).

La recuperación elástica no tiene por qué ser instantánea en todos los casos particulares, hay material que terminan su expansión volumétrica mucho después. Este hecho tiene especial importancia si tales comprimidos van a ser ulteriormente revestidos; deben dejarse un tiempo en cuarentena hasta que termine su expansión, y recién entonces entrar a revestimiento. De no hacerlo así, con el tiempo la histeresis de dilatación abrirá la cubierta.

En el tratamiento físico anterior hemos prestado preferente atención a la partícula, al gránulo y al comprimido como entidades estructurales que cambian durante la operación de compresión. Se desprende de lo dicho que las estructuras sólidas con que estamos trabajando no son uniformes. Esta peculiaridad contribuye también la circunstancia de que la transmisión de las fuerzas de deformación tienen --

contingencias multiformes, especialmente los sistemas integrados por partículas, como es el caso de los gránulos y el polvo que forman el lecho del cual saldrá el comprimido. Del asunto se han ocupado Hiestand (1,4), Unckel(3,5,10) y otros este último en especial relacionándolo con la pulvimetalurgia. Por lo tanto resulta de importancia para comprender mejor la formación del compacto, el estudiar la distribución de las fuerzas de compresión, tanto dentro del cuerpo del compacto como en la matriz y punzones.

La metódica experimental para ello se lleva a cabo de varias maneras. Se adaptan las máquinas de comprimir con dispositivos que permiten evaluar las fuerzas de presión ejercida por el punzón superior e inferior(1,4,5), o bien, usar sensores dentro de la matriz para cuantificar la presión sobre ella ejercida(.6); una variante es utilizar una matriz de polimetacrilato transparente observando las líneas de tensión con luz polarizada etc.

Una vista sucinta de lo que se desprende de tales estudios experimentales es como sigue: Para las máquinas de impacto, es decir, aquellas en que la presión la ejerce el punzón superior, la secuencia de los eventos está bien definida. Al comienzo de la compresión, la fuerza viva del impacto es consumida por el empaquetamiento. Luego se consume en la deformación elástica. La deformación plástica representa la reacción del sistema a la tensión a que es sometido desde arriba y la fuerza se disipa hacia abajo y los costados por puntos de fuga. Se crean fuerzas de reacción en la matriz (M, M' del la fig.10) y en punzón inferior (P_i fig. 10). En la figura 10. se da una idea esquemática de la dirección y sentido de tales fuerzas de acción (P_s) y reacción (M, M', P_i). Adicionalmente, se ilustran las líneas de fricción F, F' que aparecen en la excursión hacia arriba del punzón inferior. Las tensiones del sistema serian ideales si se pudiera transmitir instantaneamente P_s en todas direcciones, con lo que

$$P_s \quad P_i = M = M'$$

Resulta evidente que la disipación de la carga sobre el grá

nulo debe ser instantaneo y no puede ser absorbida por éste nada más que en la medida que sea reponida con deformación. De otro modo el gránulo se pulverizaría. Solamente una buena lubricación intergranular y otra matriz-gránulos permitirán un rápido equilibrio de fuerzas, y sobre todo de su uniformidad. (5). De no ser uniformes, por ejemplo $P_s \gg P_i$, la densidad del comprimido será muy heterogénea, y una mitad - en general muy superior- quedará algo comprimida, en tanto que la otra se pulverizará. De hecho, comprimidos mal lubricados o de granulacion deficiente, pueden salir bien de las máquinas rotativas, en que $P_s = P_i$, pero esos mismos no se forman en máquinas excéntricas. La mala lubricación intergránulos dificulta enormemente la disipación de carga, y la compresión - puede adoptar otro perfil: hacerse en planos normales a la dirección de la fuerza compresora; en la expulsión (eyección) dicho tipo de compacto se hojaldrará (decapado, capping). (5)

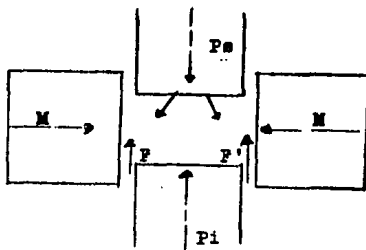


Fig. 10. Distribución primaria de las líneas de fuerza durante la compresión; máquina excéntrica.

Se han desarrollado varios modelos matemáticos que tratan de explicar el comportamiento de la presión de compactación de los polvos farmacéuticos con respecto a la presión de expulsión, altura o volumen del comprimido, así como su dureza, parámetros que son importantes cuantificar, para poder encontrar las virtudes y vicios de una formulación, para el mejoramiento de la misma.

Las ecuaciones de los modelos son los siguientes(11):

Modelo de Weibull : $\ln(-\ln(1-D_x/D_{\infty})) = m \ln P + c \dots \text{ec. 1}$
en donde:

$\ln P$ = logaritmo natural de la presión de compactación.

m = Pendiente de la ecuación.

c = constante, ordenada al origen.

D_{∞} = Dureza máxima.

D_x = Dureza a "x" presión de compactación.

Modelo S/N : $\ln(1 - V_{\min}/V) = -m P + c \dots \text{ec. 2}$
en donde:

P = Presión de compactación.

m = Pendiente de la ecuación.

V_{\min} = Altura mínima.

V = Altura a presión de compactación "x".

l = constante.

c = constante, ordenada al origen.

Modelo de potencias: $\ln V = m \ln P + c \dots \text{ec. 3}$
en donde:

$\ln P$ = logaritmo natural de la presión de compactación.

m = Pendiente de la ecuación.

c = Constante, ordenada al origen.

$\ln V$ = logaritmo natural del volumen.

Modelo de Henckel: $\ln(V/V_{\infty} - V_{\infty}) = K P + c \dots \text{ec. 4}$
en donde:

P = Presión de compactación.

K = Pendiente de la ecuación.

c = Constante, ordenada al origen.

V_{∞} = Volumen infinito.

V = Volumen a presión de compactación "x".

Modelo de orden "0" : $Y = m X + b$ ec. 5.

en donde:

Y = Presión de expulsión.

X = Presión de compactación.

m = Pendiente.

b = Ordenada al origen.

Modelo Cooper-Eaton :

$$V^* \frac{V_0 - V}{V_0 - V_{00}} = a_1 e^{-(K_1/P)} + a_2 e^{-(K_2/P)} \dots \dots \text{ec. 6.}$$

en donde:

V^* = Volumen inicial total, considerando todo tipo de huecos que no son llenados.

V = Volumen de compactación.

V_{00} = Volumen de compactación cuando todos los huecos son llenados.

a_1 y a_2 = Coeficientes dimensionales, que indican una fracción de una compresión teórica, que puede ser alcanzada a una presión infinita, para cada proceso en particular.

K_1 y K_2 = Coeficientes con unidades de presión, donde el proceso en particular es el más probable.

Otro tipo de material que integra un comprimido, y que - debemos examinar someramente, es el agua. Por tal, entendemos aquí el agua residual o humedad, así como la posible inclusión de agua ó de cristalización. La tendencia que posee el agua para adsorberse sobre las superficies sólidas en forma tenaz y modificar el comportamiento reológico de los lechos sólidos, le dan una relevancia que en general no sea estudiado sistemáticamente. Una vista del tema se hallará en los trabajos(7,8,9). Es un hecho de la diaria experiencia - que los granulados excesivamente secos no comprimen bien o lo hacen con dificultades(2,10). El agua de un granulado que comprime puede provenir de varias fuentes. Puede ser agua - de cristalización de algún componente, puede ser agua residual de una granulación por vía húmeda, o bien puede ser humedad de equilibrio, captada de la atmósfera. Trabajando en condiciones rigurosas, hay un contenido acuoso óptimo para la - compresión. Fue Würtzen, quien publicó sus hallazgos iniciales al respecto, trabajando con una formulación de fenacetina, para lograr una compresión adecuada observó que se requería un contenido de humedad de 2.2 a 2.5%. Ulteriores trabajos confirmaron la importancia del agua. Analicemos los dos extremos. Sea un granulado con humedad excesiva - agua libre o bien laxamente ligada, y en cantidad superior al 3% -; en la tolva se producirá una aglomeración de los gránulos, formación de una torta coherente, con un flujo malo o nulo. En la matriz, un granulado húmedo no forjará y por difusión de agua vapor y agua napa no se producirá forjado ni lubricación; de la maquina sale una forma comprimida, pero se deshace a la menor manipulación.

Vayamos ahora al otro extremo que es un granulado con; digamos 0.3% de agua. El granulado en la tolva, excesivamente seco, adquiere por acción del movimiento y roce una carga electrostática que conspira contra el flujo y que provoca - finalmente segregación de mezcla por retención de finos.(10) Cuando la carga es grande, incluso se compromete el flujo - del lecho. En la compresión hay que acudir a altas presiones de forjado y cantidades extras de deslizantes, aun así los

resultados son inciertos. (6,7,8).

El agua en cantidad óptima en un granulado cumple una función de lubricante múltiple, reduce la fricción interparticular y al estado de gas napa le permite equilibrar la presión de toda la masa. En este sentido la mejor agua es la de cristalización, ya que requiere temperaturas altas para descoordinarse, justamente las que ocurren en las zonas de fricción sólidas. Cada formulación debe analizarse en cuanto a la cantidad óptima de agua que debe poseer la granulación a compactar. Incluso, hay casos extremos (carbon, levadura) que comprimen sólo si están húmedos. (7, 8)

HIPOTESIS

HIPOTESIS

Comprimiendo los polvos farmacéuticos: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Polivinilpilorridona y Avicel ph-101, a diferentes presiones de compactación, encontraremos resultados que caracterizarán a los comprimidos de cada uno de los excipientes mencionados.

OBJETIVO PRIMARIO.

Determinar el efecto de la humedad en la compactación de los materiales farmacéuticos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Caracterizar el comportamiento de los polvos farmacéuticos: lactosa monohidrato, almidón de maíz, polivinilpilorridona, y avicel ph-101, a partir de su densidad de compactación - así como del volumen del sedimento.
- Determinar el comportamiento de los comprimidos de los materiales farmacéuticos mencionados, a través de su presión de compactación, determinando, la presión de expulsión, altura o volumen y dureza de los comprimidos.

CAPITULO II.

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIALES.

Materias primas:

Lactosa monohidrato	USP.
Almidón de maíz	USP.
Poliivinilpilorridona	USP.
Avicel ph-101	USP.
Agua destilada para humectar	USP.

Material de laboratorio:

- 1 Tamiz del # 14.
- 1 Espátula.
- 1 Matraz erlenmeyer de 1 litro de capacidad.
- 1 Frasco graduado con atomizador.
- 4 Charolas de aluminio para termobalanza.
- 1 Rollo de papel parafilm.

EQUIPO.

- 1 Juego de punzón-matriz de 1.27 cm de diametro, marca L.V.1
- 1 Prensa hidráulica de 11.0Kg/cm², Marca L.V.2 con sensibilidad de 0.1Kg/cm².
- 1 Prensa hidráulica de 100Kg/cm², marca L.V.3, con sensibilidad de 1Kg/cm².
- 1 Prensa hidráulica de 2.3 toneladas/cm², Marca L.V.4 con sensibilidad de 1.0 MPa.
- 1 Prensa hidráulica de 15 toneladas/cm², Marca L.V.5 con sensibilidad de 10.0MPa.
- 1 Sedimentador de polvos de 100ml, Marca L.V.6 con sensibilidad de 1 ml.
- 1 Vernier, Marca Mauser, con sensibilidad de 0.05mm.
- 1 Balanza digital de pesada rapida, Marca Metler, con sensibilidad de 0.1 mg.
- 1 Balanza para medir humedad, Marca OHAUS, con sensibilidad de 0.1% de humedad.
- 1 Estufa para secado, Marca Rios S.A , con eficiencia de 20 a 60 grados centígrados.
- 1 Cronómetro, Marca Taurus, con sensibilidad de 0.1 segundos.

METODOS.

A.- Plan de trabajo para las pruebas granulométricas.

a.- Pesar aproximadamente 250.0 gramos de la materia prima.

a₁.- Tamizar el polvo por el tamiz o malla # 14.

a₂.- Tomar una muestra de 10 gramos para determinar la humedad en la termobalanza a 1.5 pulgadas de altura, a 3 watts y a 25 minutos de exposición. Al término de hacer la medición tirar ésa muestra del polvo.

A.I.- Determinación de la densidad aparente y del volumen del sedimento.

a.I.- Tomar otra cantidad del polvo (del que se tamizó en a₁) el necesario para aforar el sedimentador a 100ml y cubrir la boca del mismo. Hacer una curva de :
Decremento del volumen v.s # de golpes.

B.- Obtención de los comprimidos.

b.- Verificar que el equipo y material de vidrio se encuentre limpio: Prensas, juego de punzón-matriz y balanza digital (calibrada), espátula y el matraz de 1 litro.

b₁.-Pesar 0.500 gramos del excipiente, vaciarlo rapidamente en la matriz de compactación, comprimirlo a una presión P-1 por 5 segundos. Después de haber comprimido el polvo, medir la presión de expulsión del comprimido de la matriz, medir la altura con el Vernier y determinar la dureza del mismo.

b₂.-Realizar el paso (b₁) por triplicado, no olvidando limpiar el juego de matriz-punzón cada vez que se comprima.

b₃.-Repita los pasos (b₁) cambiando la presión de compactación (es decir aumentando cada vez la presión de compactación), hasta alcanzar la curva de dureza, de alturas de los comprimidos y de presión de expulsión.

C.- Plan de trabajo para la adición de humedad a los polvos.

C.- Se repite el plan de trabajo para las pruebas granulométricas (a, a₁, a₂).

y se determina si el polvo es anhidro, o si contiene humedad de equilibrio, captada de la atmosfera, u otra, de coordinacion (Hidratos). Se guarda en el matraz erlenmeyer y se tapa herméticamente con una pelicula de parafilm y se mezcla manualmente por 15 minutos.

Si es anhidro se realiza el procedimiento para la obtencion de los comprimidos (b , b_1 , b_2 , b_3); y se toma como una humedad.

- c_1 .- Para humectar el polvo, se pesan aproximadamente 300 - gramos del excipiente, extenderlo homogeneamente en una charola y agregar con el frasco atomizador el agua suficiente para obtener el porciento de humedad deseado ó necesario. Se mezcla manualmente por espacio de 5 minutos se hace pasar a través del tamiz # 14 ; mezclar nuevamente por 5 minutos y vaciarlo en el matraz erlenmeyer-tapando la boca del mismo con una película parafilm.
- c_2 .- Se toma una muestra de 10 gramos y determinar la humedad en la termobalanza, obtener las pruebas granulométricas y los comprimidos hasta alcanzar las curvas de dureza, alturas de los comprimidos, presión de expulsión de la forma señalada en (A y B).
- c_3 .- Al final de las pruebas ya mencionadas se determina nuevamente la humedad al polvo y comprobar si hubo cambios
- c_4 .- Se realizan los pasos (c_1 , c_2 , c_3), los necesarios para obtener diferentes humedades.
- c_5 .- Si el excipiente tiene una humedad de equilibrio captada de la atmosfera superior al 10%, se realiza una cinética de secado al polvo, para obtener así los tiempos y encontrar las diferentes humedades del polvo. Para éste caso en particular, meter a la estufa de secado - aproximadamente 1 kilogramos del polvo, tomar muestras y verificar la perdida de humedad,, tomar una muestra mayor del polvo, aproximadamente 250 gramos, realizar las pruebas granulométricas y obtener los comprimidos hasta alcanzar las curvas de dureza, alturas de los comprimidos y la presión de expulsión.

c₆.-- Obtener las humedades necesarias para que exista una -
mayor cantidad de resultados.

CAPITULO III.

RESULTADOS.

RESULTADOS.

Para determinar el efecto de la humedad en la compactación de los materiales farmacéuticos, se utilizaron - cuatro excipientes; Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Avicel ph-101 y Polivinilpilorridona (PVP); materiales que son frecuentemente utilizados en la fabricación de una gran variedad de comprimidos. Para esto se realizarán varios experimentos, que nos dieran los elementos necesarios, para la evaluación de esta investigación. Para esto se obtuvieron curvas de presión de compactación v.s Presión de expulsión del comprimido(de la matriz)(a), Presión de compactación v.s Alturas de los comprimidos (b), Presión de compactación v.s Durezas de los comprimidos (c), # de golpes v.s Volumen del sedimento (d).

Los resultados de (a) se encuentran reportados en la tabla 1., para cada excipiente, así como sus gráficos - 1,2,3,4 . Los resultados de (b) se reportan en la tabla 2. y sus gráficos son: 6,7,8,9. Los resultados de (c) se encuentran en la tabla 3., siendo sus gráficos: 11,12,13,14. Los resultados de (d), se reportan en la tabla 4., sus gráficos son: 16,17,18,19 .

A partir de estos experimentos, los resultados obtenidos, se determinó el coeficiente de variación, el cual es reportado en las tablas (1,2,3,4). Sin embargo el comportamiento encontrado(ver gráficos), se tuvo que modificar a una forma lineal; para esto se utilizaron los siguientes - modelos: $Y = m X + b$... ec. 5, para la presión de expulsión. Para las alturas de los comprimidos : $\ln(1 - A_{\infty}/Ax) = -m P + c$. ec.2. Para las durezas de los comprimidos el modelo de Weibull : $\ln(-\ln(1 - Dx/D_{\infty})) = m \ln P + c$... ec.1, y finalmente para el volumen del sedimento se utilizó el modelo de la ecuación 2. Los resultados de las regresiones lineales: coeficiente de correlación "r", Pendiente "m" y ordenada al origen "b" . están reportados en las tablas (1.1, 2.2, 3.1 y 4.1) consecutivamente para cada uno de los experimentos realizados.

cabe mencionar que las regresiones lineales de los modelos sirvieron para obtener los valores corregidos (líneas continuas de todos los gráficos antes mencionados), a partir de la inversión de los modelos logarítmicos a su forma exponencial, para poder idealizar más el comportamiento y que sirviera como punto de comparación.

Finalmente se realizaron gráficos de Humedad % v.s Presión de expulsión (gráfica 5), Humedad % v.s Alturas de los comprimidos (gráfica 10), Humedad % v.s Durezas de los comprimidos (gráfica 15), y por último, Humedad % v.s Volumen del sedimento (gráfica 20).

Tabla 1. Muestra el comportamiento de los resultados experimentales de: Presión de compactación v.s Presión de expulsión para: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Avicel ph-101, y Polivinilpirrolidona. Así como su coeficiente de variación(c.v).

Lactosa monohidrato					
Presión de compactación (MPa)	P.de Exp. a 6.7% de H. (MPa)	c. v. (%)	P. de Exp. a 10.0% de H. (MPa)	c. v. (%)	
60.21	0.2158	10.3	0.0912	7.4	
103.62	0.3008	3.3	0.1373	2.3	
147.03	0.5885	7.2	0.2187	5.2	
190.44	0.6719	10.3	0.2893	3.4	
233.85	0.7046	6.2	0.3168	8.1	
277.26	0.8174	6.4	0.3658	8.2	
320.66	0.8828	8.0	0.4904	5.2	
364.03	0.9908	2.8	0.4316	7.8	
407.48	1.3078	7.3	0.4669	3.93	
450.89	1.2424	7.0	0.5375	6.07	
494.30	1.3732	6.2			

Almidón de maíz						
Presión de comp. (MPa)	P.de Exp. a 2.7% de H. (MPa)	c. v. (%)	P.de Exp. a 9.3% de H. (MPa)	c. v. (%)	P.de exp. a 11.95% de H. (MPa)	c. v. (%)
60.21			0.1864	7.6	0.1700	8.3
103.62			0.2191	0.0	0.1471	0.0
147.03	0.3122	1.8	0.2370	5.8	0.0752	7.5
190.44	0.3433	1.7	0.1831	8.1	0.0817	8.3
233.85	0.3727	5.2	0.2076	3.6	0.0899	8.9
277.26	0.3825	2.5	0.2027	7.3	0.0850	8.8
320.66	0.3629	5.4	0.1684	5.9	0.0932	0.0
364.03	0.4152	2.2	0.1651	4.1	0.0980	0.0
407.48	0.3695	6.6	0.1700	2.5	0.0850	5.5
494.33	0.3711	3.6	0.1749	10.2	0.1013	5.5
581.13	0.4217	1.3			0.1191	2.2

Continuación de la tabla 1.

Avicel ph-101

Presión de comp. (MPa)	P. de Exp. a 1.25% de H.		P. de exp. a 7.65% de H.		P. de Exp. a 11.4% de H.	
	(MPa)	c.v. (%)	(MPa)	c.v. (%)	(MPa)	c.v. (%)
12.18	0.1304	1.4	0.0981	0.0	0.0648	3.0
24.92	0.1697	6.6	0.1138	4.6	0.0981	0.0
50.40	0.3133	3.6	0.1795	0.0	0.0490	0.0
60.21	0.3825	4.4	0.1962	0.0	0.0814	0.0
103.62	0.5002	3.3	0.1628	2.9	0.0814	4.6
147.03	0.6013	3.7	0.0981	2.1	0.0490	4.6
190.44	0.5748	7.0	0.1304	0.0	0.0490	0.0
233.85	0.5944	3.0	0.1138	2.1	0.0981	0.0
277.26	0.6042	1.9	0.1304	2.1	0.0981	0.0
320.66	0.4963	1.1	0.1138	2.2	0.1304	0.0
364.03	0.6179	3.2				
407.48	0.6013	9.4	0.1138	2.2		
494.30	0.5591	1.1				

Polivinilpirridona.

Presión de comp. (MPa)	P. de Exp. a 2.6% de H.		P. de Exp. a 13.8% de H.	
	(MPa)	c.v. (%)	(MPa)	c.v. (%)
12.18	0.0849	1.1	0.2677	7.5
24.92	0.1078	3.8	0.3070	9.0
30.02			0.3040	1.5
40.21	0.2158	3.8	0.2452	3.4
50.40	0.2844	3.3	0.3492	0.0
60.21	0.3590	4.1	0.4414	3.4
60.59	0.4669	10.4	0.2903	8.2
103.62	0.7709	0.0	0.6925	5.9
147.03	0.7553	2.5	1.0456	0.0
190.44	0.7121	7.7	1.2751	0.0
233.85	0.8333	2.2	1.9450	5.4
277.26			2.7131	0.0
320.66	1.3398	0.0	1.4379	6.1
364.03			2.5169	2.2
407.48	1.8146	0.0	3.1712	1.7

Tabla 1.1. Muestra los resultados de las regresiones lineales del modelo matemático ($Y = m X + b$) para la presión de expulsión de: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Avicel ph-101 y Polivinilpirrolidona.

Lactosa monohidrato		
a 6.7%de H.		a 10%de H.
r= 0.994		r= 0.990
m= 2.53E ⁻³		m= 1.30E ⁻³
b= 0.092 MPa		b= 0.0166 MPa
Almidón de maíz		
a 2.7%de H.	a 9.3%de H.	a 11.95%de H.
r= 0.999	r=0.986	r=0.997
m= 6.96E ⁻⁴	m=5.83E ⁻⁴	m=1.69E ⁻⁴
b= 0.210 MPa	b=0.154 MPa	b=0.050 MPa
Avicel Ph-101		
Para éste excipiente , no se encontró un modelo matemático que representara el comportamiento de la presión de expulsión de los comprimidos., y sólo se muestra los gráficos de Presión de compactación v.s Presión de expulsión.		
Polivinilpirrolidona		
a 2.6%de H.		a 13.8%de H.
r= 0.997		r= 0.998
m= 4.38E ⁻³		m= 8.07E ⁻³
b= 0.052 MPa		b= 0.075 MPa

El significado de las variables del modelo matemático son las siguientes:

$Y = m X + b$ en donde:

Y = Presión de expulsión en MPa.

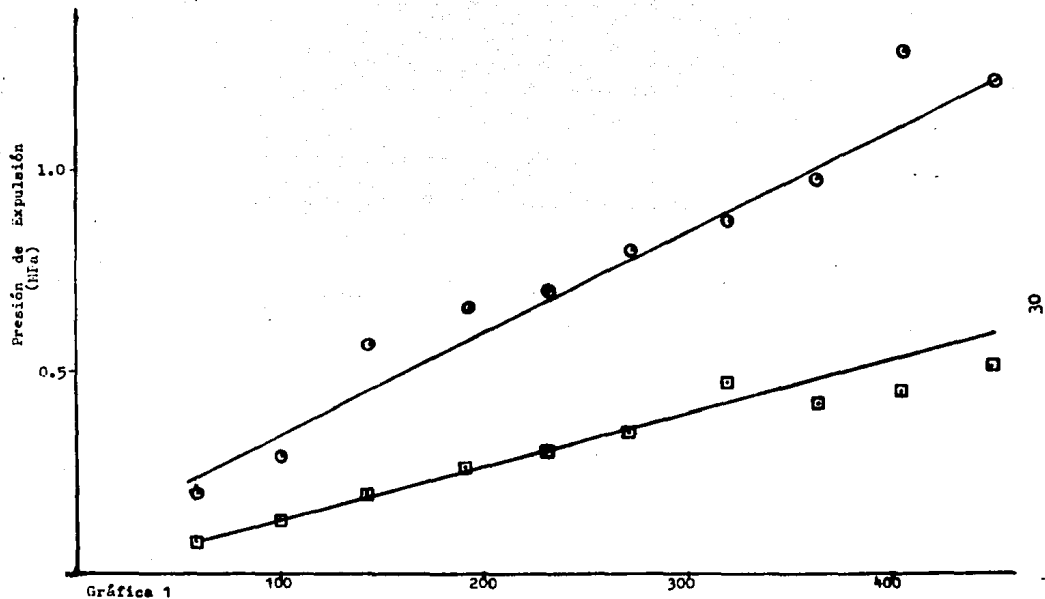
X = Presión de compactación en MPa.

m = Pendiente, adimensional.

b = Ordenada al origen en MPa.

r = Factor de correlación, adimensional.

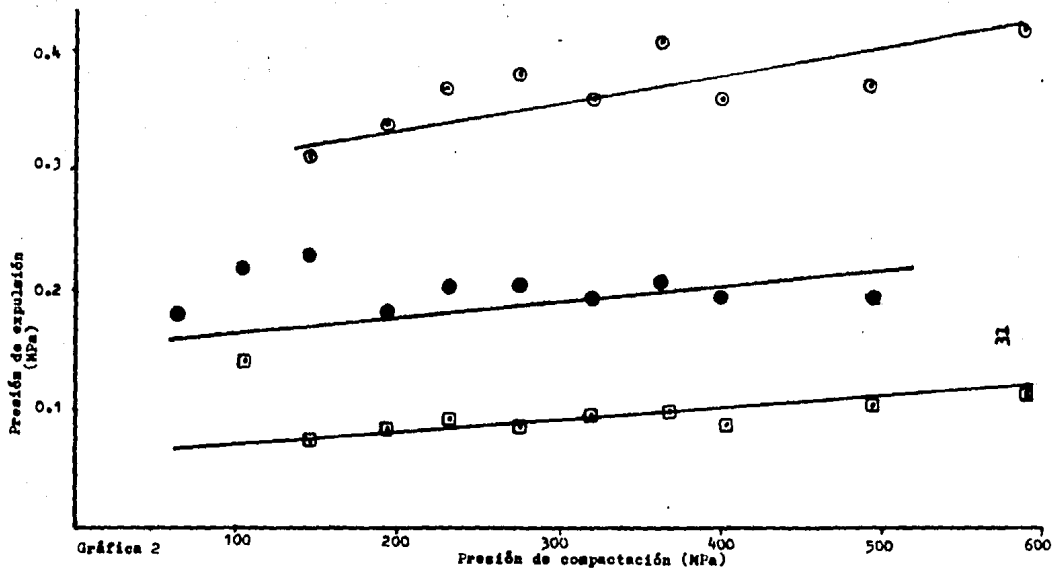
Los resultados fueron determinados en una calculadora de marca " CASIO " fx- 4000P.



Muestra el comportamiento de la Presión de compactación v.s Presión de expulsión, para la Lactosa monohidrato. Las formas geométricas representan los valores experimentales y humedades, las líneas continuas los valores corregidos a partir del modelo matemático: $Y = aX + B$.

○ 6.7 % de Humedad

□ 10.0 % de Humedad

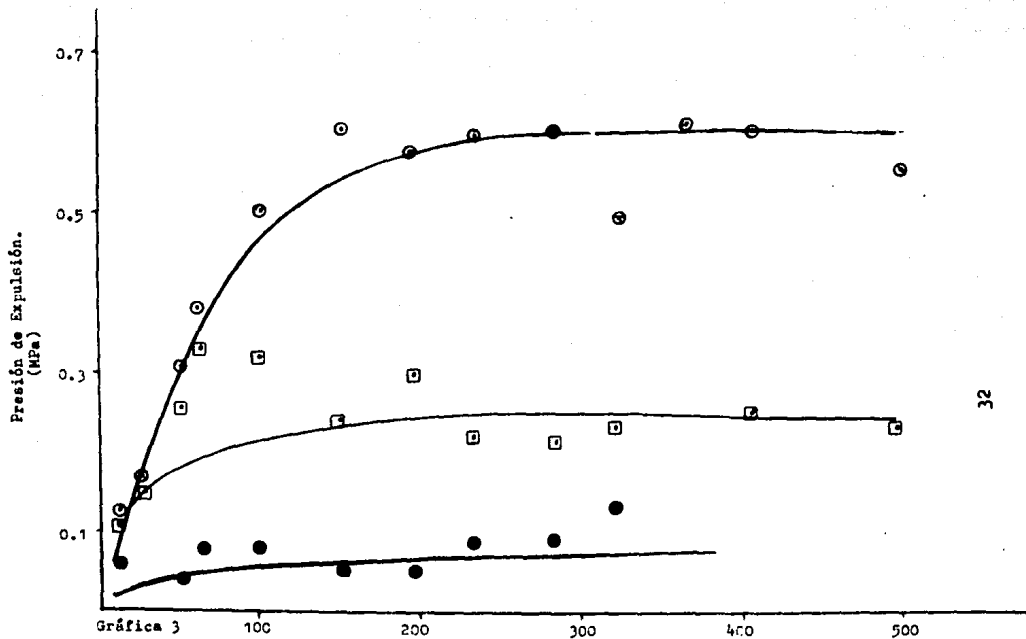


Muestra el comportamiento de la Presión de compactación v.s Presión de expulsión, para el almidón de maíz. Las formas geométricas representan los valores experimentales y humedades, las líneas continuas los valores corregidos a partir del modelo matemático: $Y = m X + b$.

○ 2.7 % de humedad.

● 9.3 % de humedad.

□ 11.95 % de humedad.



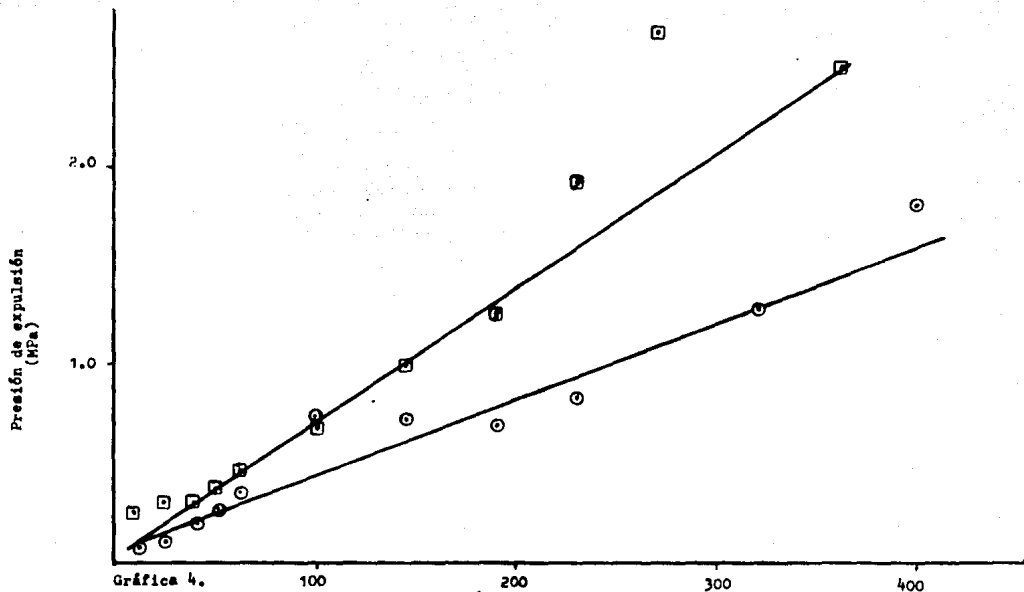
32

Muestra el comportamiento de la Presión de expulsión v.s Presión de compactación para el Avicel ph-101. Las formas geométricas representan los valores experimentales y humididades, las líneas continuas los valores corregidos a partir del modelo matemático : $Y = m X + b$.

○ 1.25 % de Humedad.

□ 7.65 % de Humedad.

● 11.4 % de Humedad.



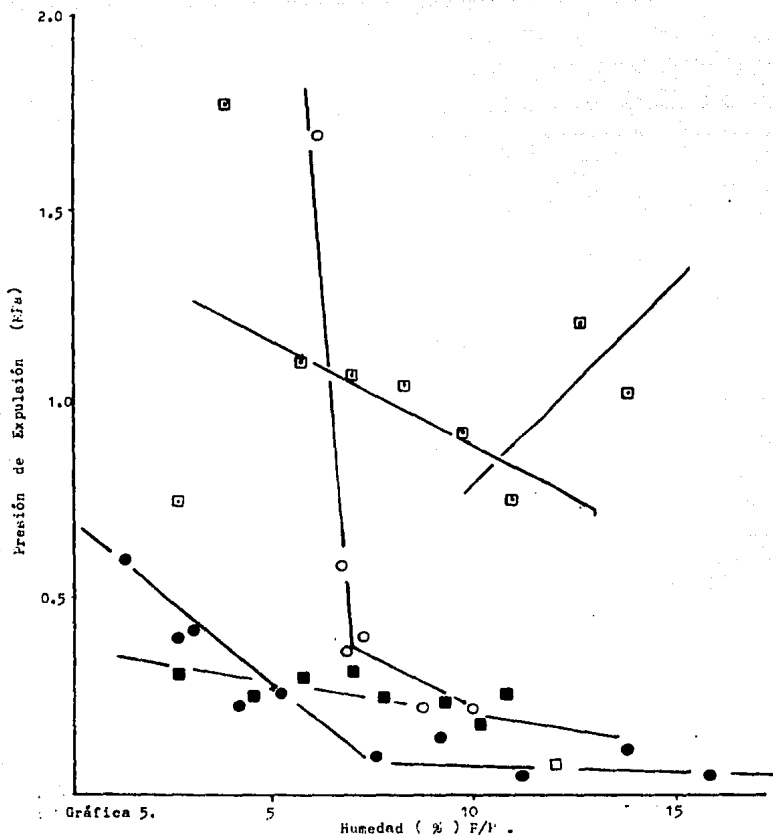
Gráfica 4.

Presión de compactación (MPa).

Muestra el comportamiento de la Presión de compactación v.s Presión de expulsión, para la Polivinil-pilorrídona. Las formas geométricas representan los resultados experimentales y humedades, las líneas continuas los valores corregidos a partir del modelo matemático : $Y = mX + b$.

○ 2.6% de Humedad.

□ 13.8 % de Humedad.



Muestra el comportamiento de : Humedad (%) v.s Presión de expulsión, para cada uno de los excipientes a una presión de compactación de 147 MPa.

○ Lactosa monohidrato.

■ Almidón de maíz.

□ Polivinilpirrolidón. (PVP).

● Avicel ph-01.

Tabla 2. Muestra el comportamiento de los resultados experimentales de: Presión de compactación v.s. Alturas de los compactados; para: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, avicel ph-101 y polivinilpirrolidona, Así como su coeficiente de variación (c.v).

Lactosa monohidrato.						
Presión de comp. (MPa)	Alturas a 6.7% de H.		Alturas a 7.25% de H.		Alturas a 10% de H.	
	(mm)	c.v. (%)	(mm)	c.v. (%)	(mm)	c.v. (%)
60.21	2.93	2.6	2.92	0.9	2.80	0.0
103.62	2.80	1.8	2.75	0.0	2.70	0.0
147.03	2.71	0.0	2.70	0.0	2.60	0.0
190.44	2.66	0.0	2.65	0.0	2.55	0.0
233.85	2.65	0.0	2.60	0.0	2.50	0.0
277.26	2.61	1.1	2.56	0.0	2.45	0.0
320.66	2.60	0.0	2.55	0.0	2.42	1.1
364.03	2.60	0.0	2.55	0.0	2.38	1.2
407.48	2.60	0.0	2.55	0.0	2.38	0.0
450.89	2.60	0.0	2.55	0.0	2.38	0.0
494.30	2.60	0.0	2.55	0.0	2.38	0.0
537.70	2.60	0.0	2.55	0.0		

Almidón de maíz						
Presión de comp. (MPa)	Alturas a 2.7% de H.		Alturas a 7.0% de H.		Alturas a 11.95% de H.	
	(mm)	c.v. (%)	(mm)	c.v. (%)	(mm)	c.v. (%)
60.21			3.68	0.7	3.5	0.0
103.62			3.45	1.4	3.12	0.9
147.03	3.48	0.8	3.22	0.8	2.95	0.0
190.44	3.35	1.4	3.12	1.4	2.85	0.0
233.85	3.25	0.0	3.02	0.9	2.82	0.9
277.26	3.16	0.9	3.00	0.0	2.78	1.1
320.66	3.10	0.0	2.96	0.0	2.76	0.8
364.03	3.08	0.0	2.96	0.0	2.75	0.0
407.48	3.06	0.9	2.95	0.0	2.75	0.0
494.30	3.05	0.0	2.95	0.0	2.75	0.0
581.13	3.05	0.0			2.75	0.0

Continuación de la tabla 2.

Avicel ph-101						
Presión de comp. (MPa)	Alturas a		Alturas a		Alturas a	
	3.0% de H. (mm)	c.v. (%)	7.65% de H. (mm)	c.v. (%)	13.65% de H. (mm)	c.v. (mm)
12.18	5.50	0.0	4.55	0.0	3.70	1.3
24.92	4.55	0.0	3.83	0.7	3.28	4.3
50.40	3.90	0.0	3.20	0.0	2.96	0.9
60.21	3.75	0.9	2.93	0.9	2.80	0.0
103.62	3.16	0.0	2.75	0.0	2.70	0.0
147.03	2.95	1.0	2.70	0.0	2.65	0.0
190.44	2.82	0.0	2.65	0.0	2.60	0.0
233.85	2.80	0.0	2.56	1.1	2.58	0.0
277.26	2.75	0.0	2.56	1.1	2.58	1.1
320.66	2.70	0.0	2.56	1.1	2.58	1.1
364.03	2.70	0.0	2.56	1.1	2.58	1.1
407.48	2.70	0.0	2.56	1.1	2.56	1.1
494.30					2.56	1.1

Polivinilpilorridona				
Presión de comp. (MPa)	Alturas a		Alturas a	
	2.6% de H. (mm)	c.v. (%)	13.8% de H. (mm)	c.v. (%)
12.18	6.90	0.0	5.98	0.0
24.92	6.08	1.2	4.88	0.0
30.02			4.70	0.8
40.21	5.52	1.9	4.33	0.0
50.40	5.10	1.1	3.93	0.0
60.21	4.83	1.3	3.65	0.0
60.59	4.43	0.0	3.60	0.0
103.62	4.10	0.0	3.45	0.0
147.03	3.80	0.0	3.36	0.0
190.44	3.65	0.0	3.25	0.0
233.85	3.60	0.0	3.25	0.0
277.26			3.25	0.0
320.66	3.55	0.0	3.25	0.0
364.03			3.25	0.0
407.48	3.55	0.0	3.25	0.0

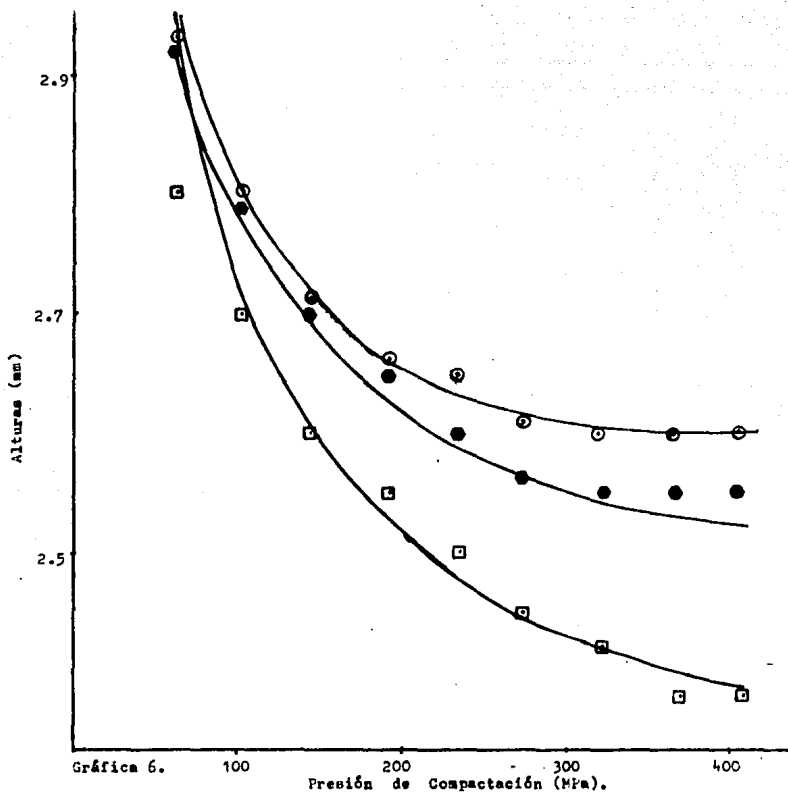
Tabla 2.1 Muestra los resultados de la regresión lineal del modelo matemático: $\ln(1 - A_{\infty} / Ax) = m P + c$, para las Alturas de los comprimidos de: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona y Avicel ph-101.

Lactosa monohidrato		
a 6.7%de H.	a 7.25%de H.	a 10%de H.
$r = -0.998$ $m = -1.24E^{-2} (MPa)^{-1}$ $b = -1.398$	$r = -0.994$ $m = -7.02E^{-3} (MPa)^{-1}$ $b = -1.495$	$r = -0.991$ $m = -9.26E^{-3} (MPa)^{-1}$ $b = -1.072$
Almidón de maíz		
a 2.7%de H.	a 7.0%de H.	a 11.95%de H.
$r = -0.989$ $m = -0.012 (MPa)^{-1}$ $b = -0.137$	$r = -0.991$ $m = -0.013 (MPa)^{-1}$ $b = -0.573$	$r = -0.990$ $m = -0.014 (MPa)^{-1}$ $b = -0.539$
Avicel ph-101		
a 3.0%de H.	a 7.65%de H.	a 13.75%de H.
$r = -0.993$ $m = -0.013 (MPa)^{-1}$ $b = -0.241$	$r = -0.998$ $m = -0.026 (MPa)^{-1}$ $b = -0.483$	$r = -0.995$ $m = -0.021 (MPa)^{-1}$ $b = -1.046$
Polivinilpirrolidona		
a 2.6%de H.	a 13.8%de H.	
$r = -0.996$ $m = -0.012 (MPa)^{-1}$ $b = -0.588$	$r = -0.999$ $m = -0.019 (MPa)^{-1}$ $b = -0.592$	

El significado de las variables del modelo matemático es la siguiente: $\ln(1 - A_{\infty} / Ax) = m P + c$, en donde:

- A_{∞} = altura del comprimido mínima ó "infinita".
- A_x = altura del comprimido a Presión de compactación "x".
- P = Presión de compactación en (MPa).
- m = Pendiente en (1/MPa).
- b y c = Ordenada al origen, adimensional
- r = Coeficiente de correlación, adimensional.

Los resultados obtenidos de: r , m , b , fueron determinados en una calculadora marca "CASIO" fx 4000P.



Gráfica 6.

100

Presión de Compactación (MPa).

200

300

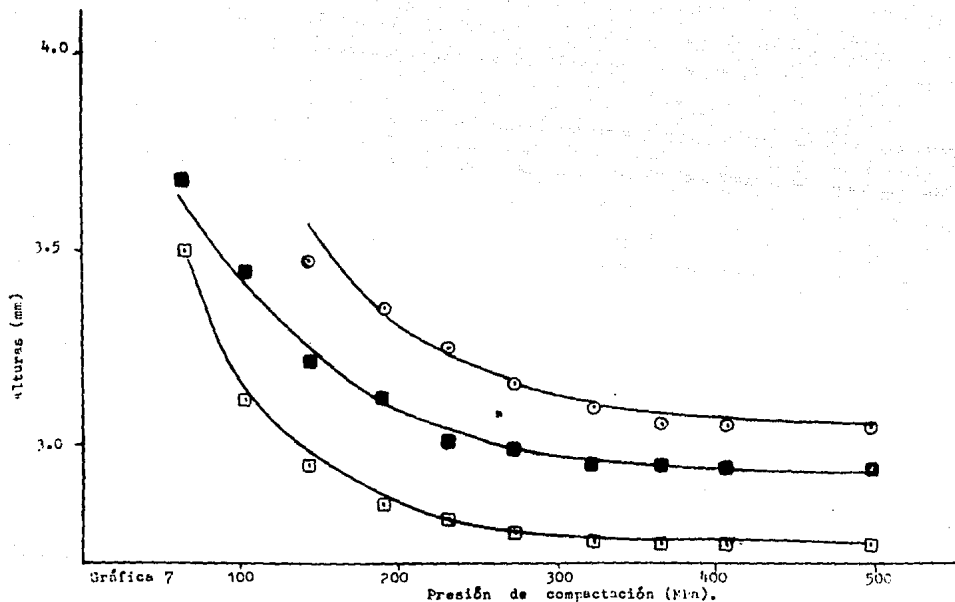
400

Muestra el comportamiento de la Presión de compactación v.s. alturas de los comprimidos, para la Lactosa monohidrato. Las formas geométricas muestran los valores experimentales y humedades, las líneas continuas representan los valores corregidos a partir del modelo matemático: $\ln \left(\frac{1 - \frac{h}{h_0}}{h} \right) = m \cdot P + c$ invirtiendo a su forma exponencial la parte logarítmica: $(V_x)(-1)^{-1} \times V_{\infty} = e^{-P^m} + c$.

○ 6.7 % de Humedad.

● 7.25 % de Humedad.

◻ 10.0% de Humedad.

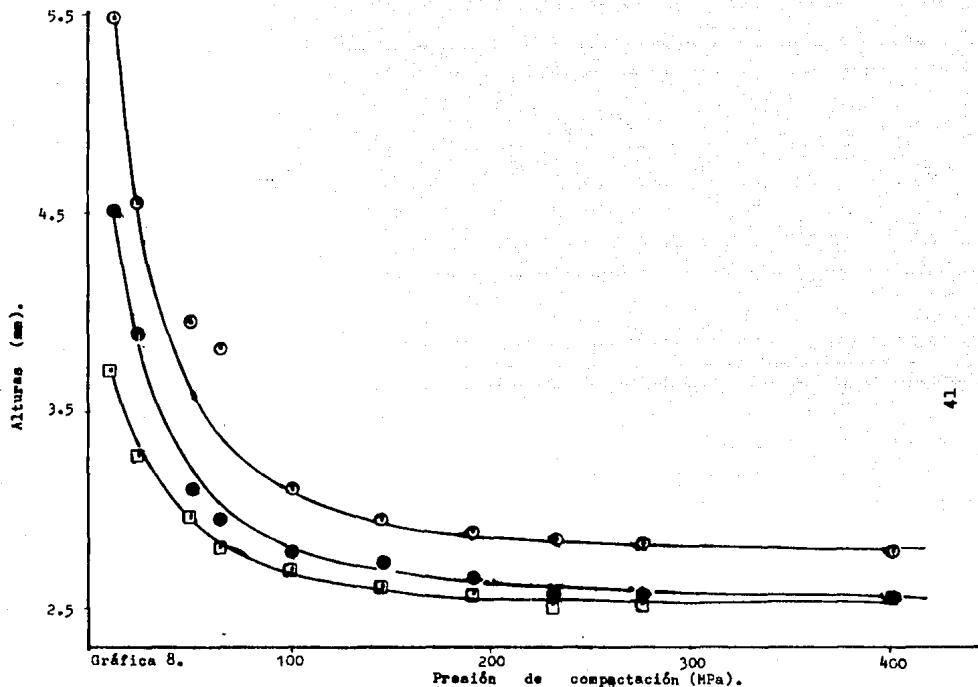


Muestra el comportamiento de la Fricción de compactación v.s. alturas de los comprimidos, para el molido de maíz. Las formas geométricas muestran los resultados experimentales y humedades, las líneas continuas los valores corregidos a partir del modelo matemático: $\ln(1 - A_{\infty}/Ax) = m \cdot P + c$. invirtiendo a su forma exponencial la parte logarítmica: $e^{-(Vx)(-1)^{\frac{1}{m}}(V_o)} = e^{P^{\frac{1}{m}} \cdot c}$.

○ 2.7% de Humedad.

■ 7.0% de Humedad.

□ 11.95% de Humedad.



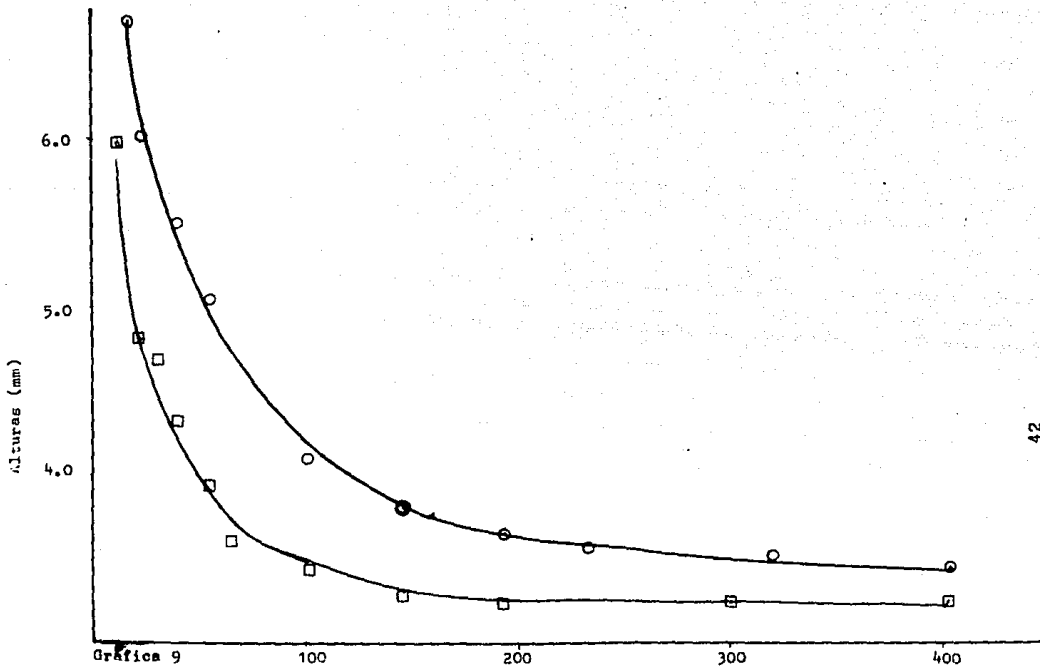
41

Muestra el comportamiento de la Presión de compactación v.s Alturas de los comprimidos, para el avicel ph-101. Las formas geométricas muestran los resultados experimentales y humedades, las líneas continuas los valores corregidos a partir del modelo matemático: $\ln(1 - A_{\infty}/Ax) = m P + c.$, invirtiéndolo a su forma exponencial la parte logarítmica : $e^{(-Vx)(-1)/x(V_{\infty})} = e P^m + c.$

○ 3.0% de Humedad

● 7.65% de Humedad.

□ 13.65% de Humedad.



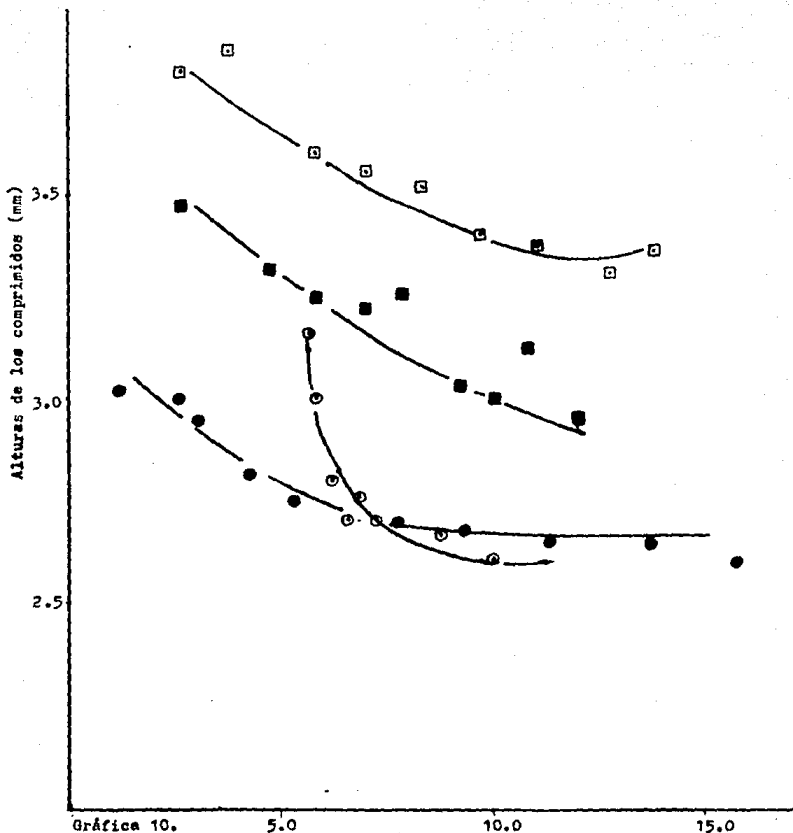
Gráfica 9

Presión de compactación (MPa).

Muestra el comportamiento de la Presión de compactación v.s Alturas de los comprimidos, para la Polivinilpirrolidona. Las formas geométricas muestran los resultados experimentales y humedades, las líneas continuas los valores corregidos a partir del modelo matemático: $\ln(1 - A_{\infty}/Ax) = mP + c$, invirtiéndolo a su forma exponencial la parte logarítmica: $e^{(-Vx)(-1)^x(V_{\infty})} = e^{mP + c}$.

○ 2.6 % de Humedad .

□ 13.6 % de Humedad.



Gráfica 10.

Humedad (%) F/F .

Muestra el comportamiento de la humedad (%) v.s alturas de los comprimidos de cada uno de los excipientes, a una presión de compactación de 147 MPa.

○ Lactosa monohidrato.

■ Almidón de maíz

□ Polivinilpílorridona (PVP).

● Avicel Ph-101

Tabla 3. Muestra el comportamiento de los resultados experimentales de: Presión de compactación v.s Durezas del comprimido, para: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Avicel - ph-101, Polivinilpilorridona. Así como su coeficientes de variación (c.v).

Lactosa monohidrato.				
Presión de comp. (MPa)	Durezas a 5.6% de H.		Durezas a 6.15% de H.	
	(MPa)	c.v. (%)	(MPa)	c.v. (%)
60.21	0.0829	2.6	0.1373	0.1
103.62	0.1422	2.3	0.1432	5.4
147.03	0.2383	7.0	0.1628	4.3
190.44	0.2992	4.4	0.1795	4.1
233.85	0.7682	0.0	0.2256	1.5
277.26	0.7906	0.0	0.2678	2.2
320.66			0.2354	4.0
364.03			0.2972	5.0
407.48	0.7226	1.1	0.3629	2.0
450.89	0.5885	20.3	0.3492	1.1
494.30	0.6866	7.4	0.3561	2.1

Almidón de maíz						
Presión de comp. (MPa)	Durezas a 2.7% de H.		Durezas a 7.0% de H.		Durezas a 11.95% de H.	
	(MPa)	c.v. (%)	(MPa)	c.v. (%)	(MPa)	c.v. (%)
60.21			0.0523	2.8	0.0719	2.8
103.62			0.0719	0.0	0.1864	2.8
147.03	0.0294	3.3	0.0866	0.0	0.1929	2.8
190.44	0.0621	1.8	0.1193	8.5	0.2403	1.7
233.85	0.0817	3.8	0.1340	0.0	0.3041	1.6
277.26	0.0848	1.5	0.1684	5.9	0.3237	1.1
320.66	0.0883	5.0	0.1749	0.0	0.3400	10.6
364.03	0.0752	0.0	0.1864	3.3	0.3465	6.6
407.48	0.0817	1.0	0.1667	6.5	0.3400	1.7
494.31	0.0523	2.4	0.1252	2.7	0.3547	2.8
581.13	0.0558	0.0			0.3395	1.1

Continuación de la tabla 3.

Avicel ph-101

Presión de comp. (MPa)	Durezas a		Durezas a		Durezas a	
	4.3%de H.	c.v	7.65%de H.	c.v.	13.65%de H.	c.v.
(MPa)	(MPa)	(%)	(MPa)	(%)	(MPa)	(%)
12.18	0.2511	4.4	0.1795	1.5	0.2118	2.6
24.92	0.3433	1.3	0.3433	0.0	0.3923	0.0
50.40	0.7288	4.2	0.5885	0.0	0.4414	0.0
60.21	0.8004	2.6	0.8171	6.9	0.5395	0.0
103.62	1.0623	2.6	0.9966	0.0	0.5855	0.0
147.03	1.3339	4.3	1.1437	1.1	0.6375	0.0
190.44	1.4378	5.9	1.2418	0.0	0.6474	0.0
233.85	1.4870	1.9	1.2261	0.0	0.6699	4.3
277.26	1.6184	0.0	1.1927	3.3	0.6042	0.0
320.66	1.6508	0.0	1.2094	2.4	0.6042	0.0
364.03			1.2194	2.3		
407.48	1.6675	0.0	1.2194	2.3	0.6209	0.0
494.30	1.7165	0.0				
581.12	1.7165	0.0				

Polivinilpilorridona

Presión de comp. (MPa)	Durezas a		Durezas a		Durezas a	
	2.6%de H.	c.v.	7.0%de H.	c.v.	13.8%de H.	c.v.
(MPa)	(MPa)	(%)	(MPa)	(%)	(MPa)	(%)
12.18	0.0098	0.0			0.0392	1.2
24.92	0.0245	2.5	0.0735	0.0	0.3236	5.4
30.02			0.1177	1.0	0.3492	8.6
40.21	0.0490	5.0	0.1304	3.4	0.6042	4.5
50.40	0.0784	0.8	0.1422		0.7807	2.6
60.21	0.0849	1.2	0.2157	2.2	0.6375	1.2
60.59	0.0849	2.3	0.2467	2.5	0.7847	0.0
103.62	0.1177	1.7	0.3648	3.7	1.0456	1.1
147.03	0.2285	0.0	0.4934	5.0	0.9808	2.3
190.44	0.3099	1.0	0.5257	1.1	1.0789	4.1
233.85	0.3433	0.0	0.5228	0.0	1.0946	0.0
277.26			0.5228	0.0	1.0623	0.0
320.66	0.4051	1.1	0.5061	0.0	0.9965	0.0
364.03					1.0397	2.4
407.48	0.4080		0.4904	0.0	0.9122	3.5

Tabla 3.1 Muestra los resultados de la regresión lineal del modelo matemático: $\ln - \ln (1 - Dx/D_{co}) = m \ln P + c$, para las durezas de los comprimidos de: Lactosa monohidrato, - Almidón de maíz, Avicel ph-101 y Polivinilpirrolidona.

Lactosa monohidrato		
a 5.6%de H.		a 6.15%de H.
r= 0.995 ⁻²		r= 0.99 ⁻³
m= 6.46E ⁻²		m= 2.53E ⁻³
b= -6.537		b= -0.581
Almidón de maíz		
a 2.7%de H.	a 7.0%de H.	a 11.95%de H.
r= 0.999	r= 0.970	r= 0.981
m= 4.186	m= 2.938	m= 1.558
b= -21.76	b= -15.44	b= -7.796
Avicel ph-101		
a 4.3%de H.	a 7.65%de H.	a 13.75%de H.
r= 0.998	r= 0.999	r= 0.994
m= 0.896	m= 1.114	m= 0.993
b= -4.076	b= -4.64	b= -3.32
Polivinilpirrolidona		
a 2.6%de H.	a 7.0%de H.	a 13.8%de H.
r= 0.997	r= 0.993	r= 0.997
m= 1.569	m= 1.631	m= 2.218
b= -7.504	b= -7.171	b= -8.7

El significado de las variables del modelo matemático son las siguientes

$\ln - \ln (1 - Dx/ D_{co}) = m \ln P + c$, en donde;

Dx = Durezas a presión de compactación "x"

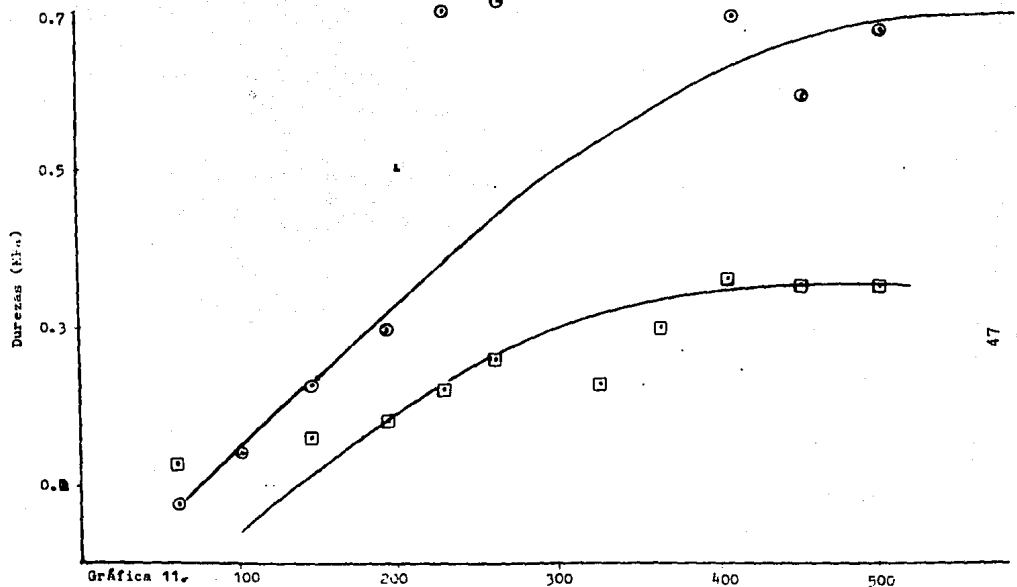
D_{co} = Dureza Máxima promedio, en MPa.

P = Presión de compactación en MPa.

c y b= Ordenada al origen, adimensional.

r = Coeficiente de correlación.

Los resultados fueron determinados en calculadora de marca " CASIO " fx- 400OP.



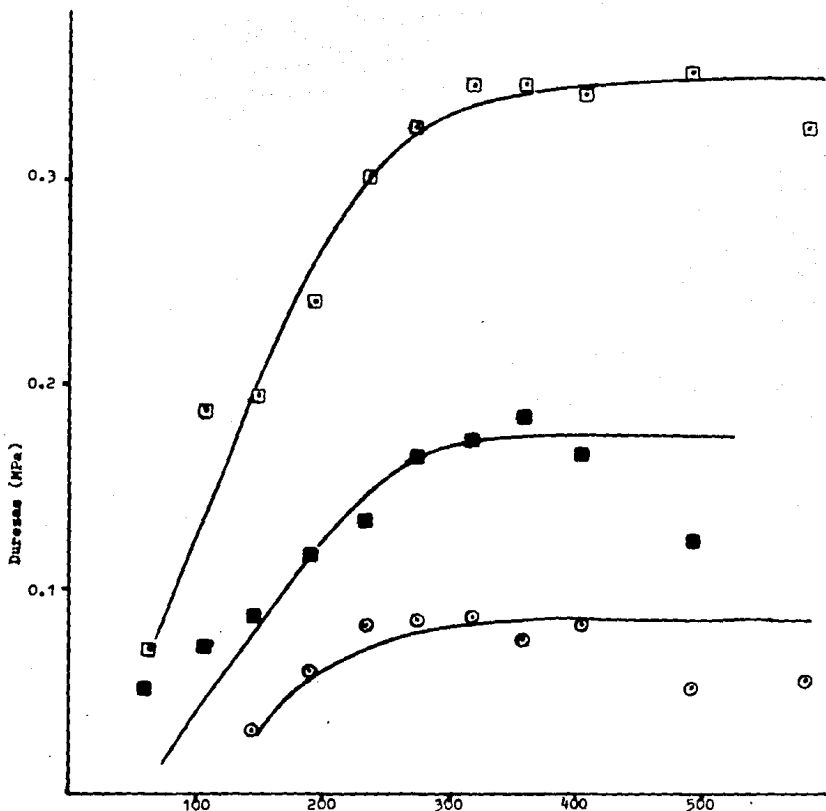
Gráfica 11.

Presión de compactación (NFa).

Muestra el comportamiento de la Presión de compactación v.s Durezas de los comprimidos, para la Lactosa monohidrato. Las formas geometricas representan los valores experimentales y humedades, las líneas continuas los valores corregidos a partir del modelo matemático: $\ln - \ln (1 - D_x / D_{\infty}) = m \ln P + c$, invirtiendo a su forma exponencial la parte doble logarítmica: $((v^D) - 1) - 1 \times D_{\infty} = \phi P^m + c$.

○ 5.6 % de Humedad.

□ 6.15% de Humedad.



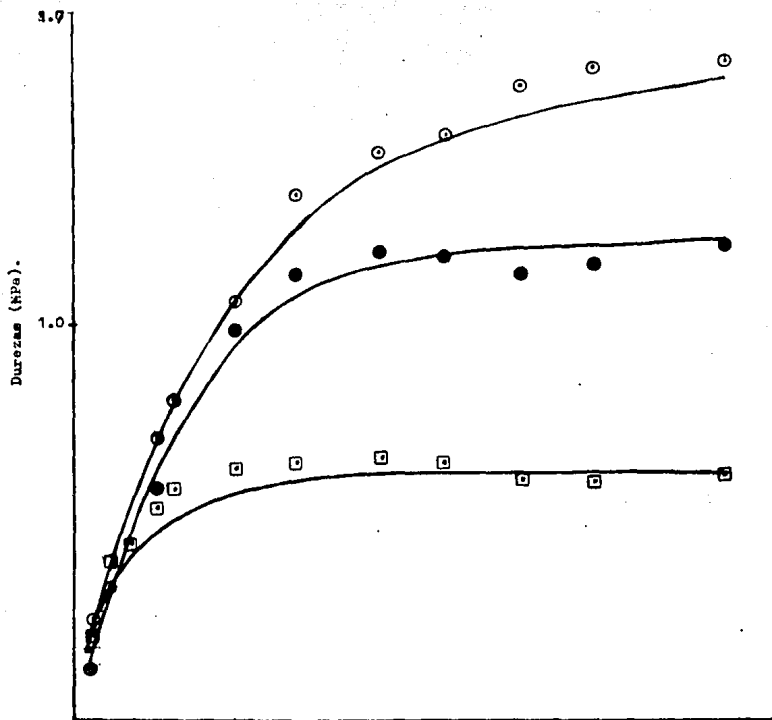
Gráfica 12. Muestra el comportamiento de la Presión de compactación v.s Durezas de los comprimidos, para el almidón de maíz. Las formas geométricas muestran los valores experimentales y humedades, las líneas continuas, representan los valores corregidos a partir del modelo matemático: $\ln\ln(1-Dx/D_0) = m \ln F + c$, invirtiéndolo a su forma exponencial la parte doble lo,aritmica:

$$(((e^D) \times -1) - 1 \times D_0) = e^{m \ln F} + c.$$

○ 2.7% de Humedad.

■ 7.0% de Humedad.

◻ 11.95% de Humedad.



gráfica 13.

100

200

300

400

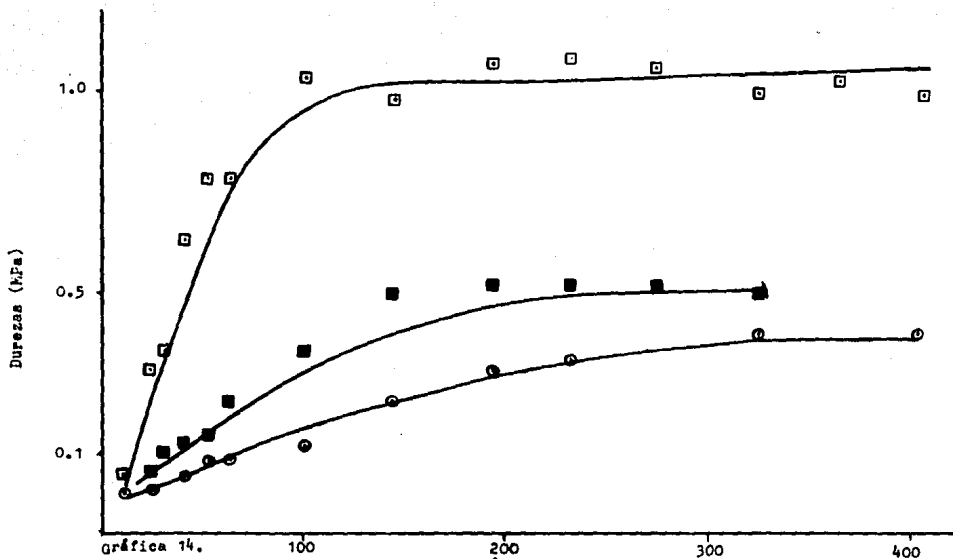
Presión de compactación (MPa).

Muestra el comportamiento de la Presión de compactación v.s Durezas de los comprimidos, para el Avicel ph-101. Las formas geométricas muestran los valores experimentales y humedades, las líneas continuas los valores corregidos a partir del modelo matemático: $\ln\ln(1-Dx/D_{\infty}) = m \ln P + c$, invirtiéndolo a su forma exponencial la parte doble logarítmica: $((e^{Dx}) - 1) - 1 \times D_{\infty} = e P^m + c$.

○ 4.3% de Humedad.

● 7.65% de Humedad.

□ 13.65% de Humedad.



gráfica 14.

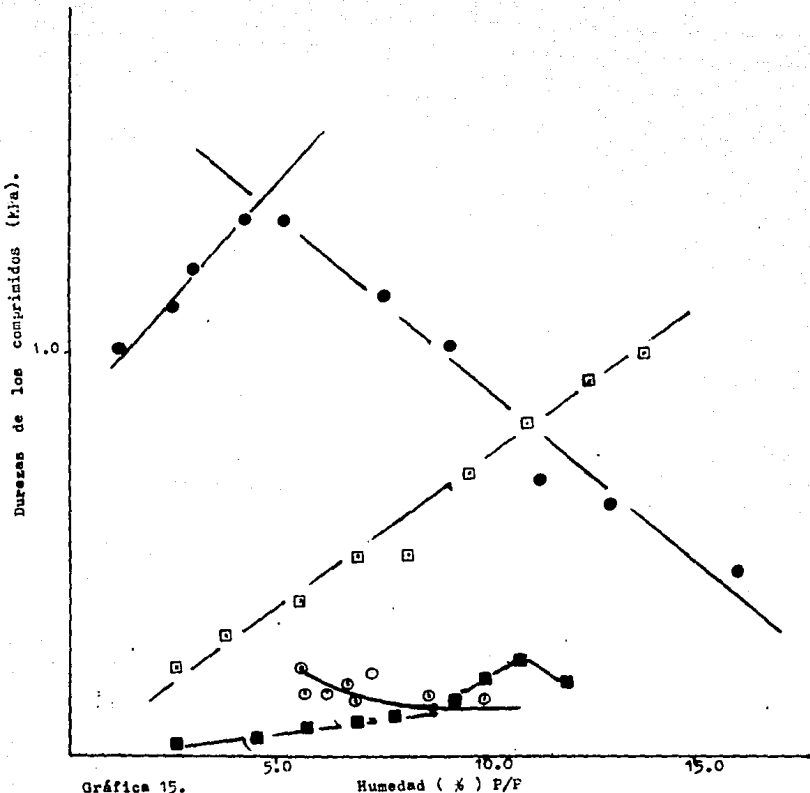
Presión de compactación (MPa).

Muestra el comportamiento de la Presión de compactación v.s Durezas de los comprimidos para la polivinil pirrolidona. Las formas geométricas representan los valores experimentales y humedades, las líneas continuas los valores corregidos a partir del modelo matemático: $\ln(-\ln(1-Dx/D_{\infty})) = m \ln P + c$ invirtiendo dolo a su forma exponencial la parte doble logarítmica: $((e^{Dx}) - 1) - 1 \times D_{\infty} = e^{P^m} + c.$

○ 2.6% de Humedad.

■ 7.0% de Humedad.

□ 13.8 % de Humedad.



Gráfica 15.

Muestra el comportamiento de la Humedades (%) v.s Durezas de los comprimidos - para cada uno de los excipientes, a una presión de compactación de 147 MPa.

○ Lactosa monohidrato.

■ Almidón de maíz.

□ Polivinilpirrolidona (PVP).

● Avicel Ph-101

Tabla 4. Muestra el comportamiento de los resultados experimentales de: # de golpes vs Volumen del sedimento, para Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Avicel ph-101 y polivi nilpilorridona. Así como su coeficiente de variación(c.v)

Lactosa monohidrato				
Golpes	V.del S.	c.v.	V.del S.	c.v.
(#)	a 5.9%de H. (ml)	(%)	a 10%de H. (ml)	(%)
0	100	0.0	100	0.0
5	90	0.0	87	1.7
10	85	1.0	77	2.1
15	79	0.8	73	1.1
20	75	2.0	70	0.0
25	73	0.0	67	1.1
30	72	0.0	65	2.3
35	70	1.1		
40	69	4.0	63	4.3
45	78	5.8		
60	67	0.0	60	3.1
70				
80			59	0.9
100	66	0.0		
150	65	0.0	57	0.0
200	64	0.0	57	0.0
300	63		57	0.0

Almidón de maíz			
Golpes	V.de S.	c.v.	
(#)	a 2.7%de H. (ml)	(%)	
0	100	0.0	
5	95	0.0	
11	91.5	3.5	
20	88	1.8	
30	82.5	1.3	
40	79	0.0	
50	77	0.0	
60	74	0.9	
70	71	0.0	
80	69.5	3.5	
90	68	2.9	
100	66.5	4.2	
110	65.5	1.1	
120	64.5	1.0	
130	63.5	1.7	
160	61.6	1.7	
200	61	0.0	
260	60	0.0	
400	60	0.0	

Continuación de la tabla 4.

AVICEL ph-101

Golpes (#)	V. del S. a 5.3% de H. (ml)	c.v (%)
0	100	0.0
3	94	0.0
5	90.6	1.7
10	85.3	1.3
15	82.3	2.0
20	80.6	0.9
30	78.6	0.8
40	77.3	1.7
60	76.6	1.3
100	76.6	0.0
200	76.3	0.7
300	76.0	0.0

Polivinilpilorridona

Golpes (#)	V. de S. a 2.6% de H.		V. de S. a 7.0% de H.		V. de S. a 13.8% de H.	
	(ml)	c.v. (%)	(ml)	c.v. (%)	(ml)	c.v. (%)
0	100	0.0	100	0.0	100	0.0
5	92	0.0	97	0.0	95	0.0
10	88	0.0	93	0.0	90.6	2.5
15	86.6	1.7	90	0.0		
20	83.2	1.9	88	1.0	86.0	0.0
25			87	1.7		
30	82.6	2.1	86	0.0	84	0.0
35						
40			86	0.0	83	0.0
45	81.2	0.9				
50			85	0.0	82	0.0
60	80.6	1.2	85	0.0		
70	80.0	0.0				
80	79.2	1.0	85	0.0	81.6	1.6
100	79.2	1.0	85	0.0	81.6	1.6
150	79.2	1.0	84	0.0	81.6	1.6
200	79.2	1.0	84	0.0	81.6	1.6
300						

Tabla 4.1 Muestra los resultados de la regresión lineal del modelo matemático: $\ln(1 - V_{\infty}/V_x) = mG + c$; para el Volumen del sedimento de: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Avicel ph-101, Polivinilpirrolidona.

Lactosa monohidrato		
a 5.6% de H.	a 10% de H.	
$r = -0.992$	$r = -0.997$	
$m = -0.036(\# \text{ de golpes})^{-1}$	$m = -0.041(\# \text{ de golpes})^{-1}$	
$b = -0.942$	$b = -0.878$	
$f = 0.818 \text{ g/cm}^3$	$f = 0.695 \text{ g/cm}^3$	
Almidón de maíz		
a 2.7% de H.	$r = -0.999$	
	$m = -0.016(\# \text{ de golpes})^{-1}$	
	$b = -1.378$	
	$f = 0.7726 \text{ g/cm}^3$	
Avicel ph-101		
a 5.3% de H.	$r = -0.996$	
	$m = -0.059(\# \text{ de golpes})$	
	$b = -1.378$	
	$f = 0.420 \text{ g/cm}^3$	
Polivinilpirrolidona		
a 2.6% de H.	a 7.0% de H.	a 13.8% de H.
$r = -0.995$	$r = -0.999$	$r = -0.994$
$m = -0.049(\# \text{ de G})^{-1}$	$m = -0.067(\# \text{ de G})^{-1}$	$m = -0.074(\# \text{ de G.})^{-1}$
$b = -1.705$	$b = -1.766$	$b = -1.624$
$f = 0.464 \text{ g/cm}^3$	$f = 0.479 \text{ g/cm}^3$	$f = 0.463 \text{ g/cm}^3$

El significado de las variables del modelo matemático son las siguientes:

$$\ln(1 - V_{\infty}/V_x) = mG + c., \text{ en donde:}$$

V_{∞} = Volumen del sedimento infinito ó mínimo, en (ml).

V_x = Volumen del sedimento a # de golpes "x", en (ml).

G = # de golpes.

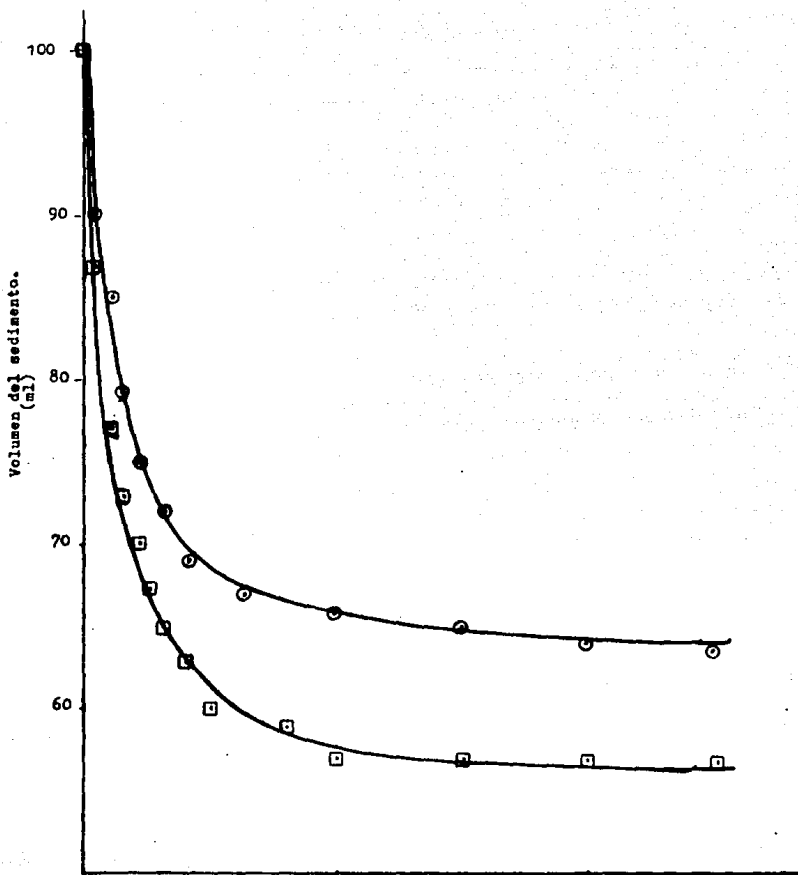
m = Pendiente en ($\# \text{ de golpes})^{-1}$.

c y b = Ordenada al origen, adimensional.

r = Coeficiente de correlación.

f = Densidad de compactación en (g/cm^3).

Los resultados fueron determinados en una calculadora de marca "CASIO" fx-4000P.



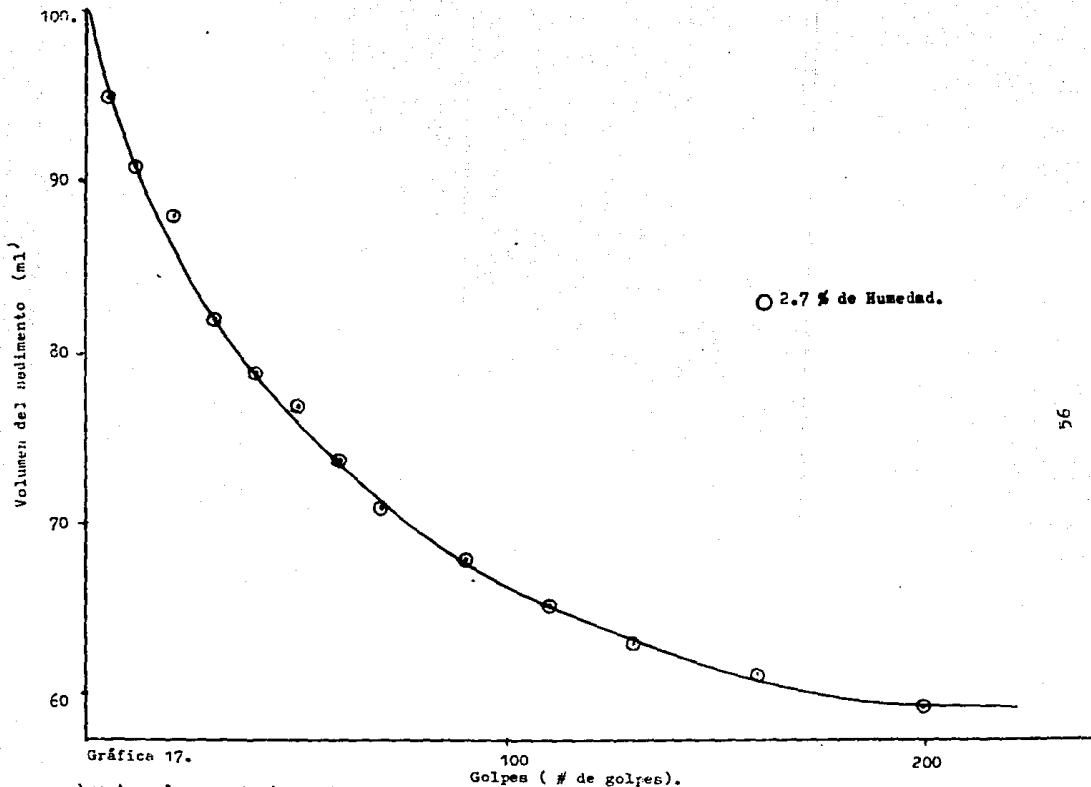
Gráfica 16.

100 200
Golpes (# de golpes).

Muestra el comportamiento de : # de golpes v.s Volumen del sedimento, para la Lactosa monohidrato. Las formas geométricas representan los valores experimentales y humedades, las líneas continuas representan los valores corregidos a partir del modelo matemático: $\ln(1 - \frac{V_{\infty}}{V_x}) = aG + c$., invirtiendo a su forma exponencial la parte logarítmica: $((e^V)^{-1})^{-1} \times V_{\infty} = e^{Gm} + c$

○ 5.9 % de Humedad.

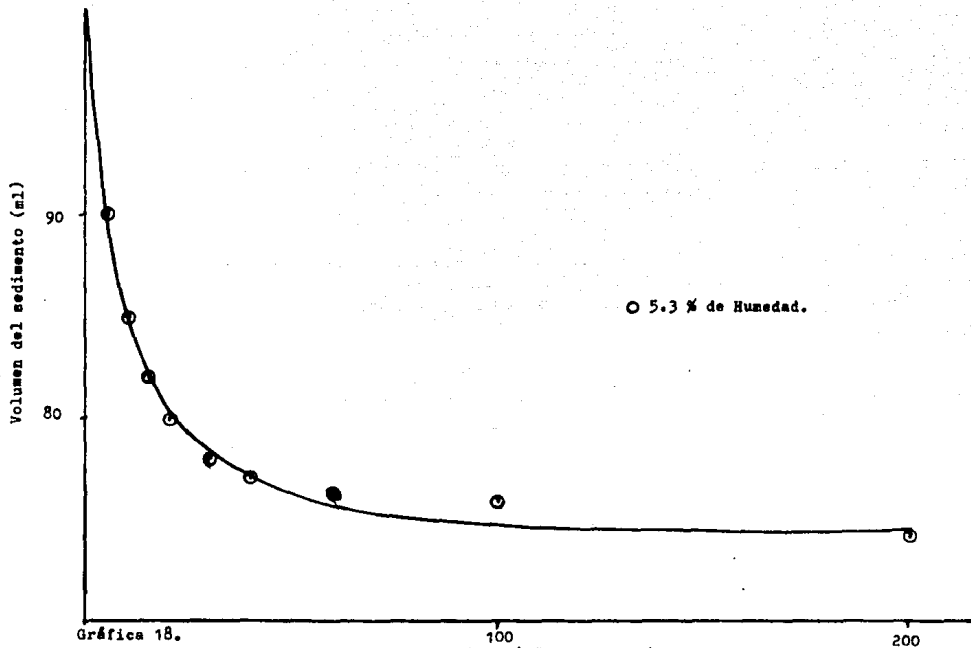
□ 10.0% de Humedad.



Gráfica 17.

Golpes (# de golpes).

muestra el comportamiento de: # de golpes v.s Volumen del sedimento, para el Almidón de maíz. Las formas geométricas representan los valores experimentales y humedades, las líneas continuas representan los valores corregidos a partir del modelo matemático: $\ln(1 - V_{\infty}/V_x) = mG + c$. ., invirtiendo a su forma exponencial la parte logarítmica: $(e^{(V)-1})^{-1} V_{\infty} = e^{mG} + c$.

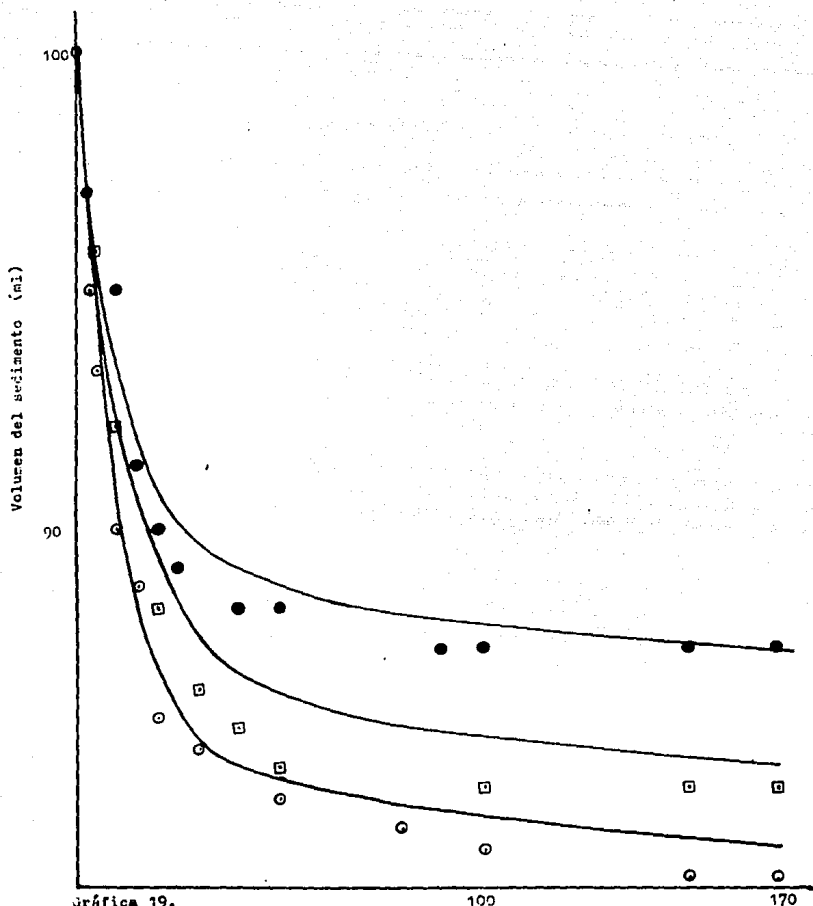


Gráfica 18.

Golpes (# de golpes).

Muestra el comportamiento de: # de golpes v.s Volumen del sedimento, para el Avicel Ph-101. La forma geométrica representa los resultados experimentales y humedad, y la línea continua los valores corregidos a partir del modelo matemático: $\ln(1 - V_{\infty}/V_x) = mG + c$, invirtiéndolo a su forma exponencial la parte logarítmica:

$$\left(\frac{V}{V_{\infty}} - 1 \right)^{-1} \times V_{\infty} = e^{mG} + c$$



Gráfica 19.

Golpes (# de golpes).

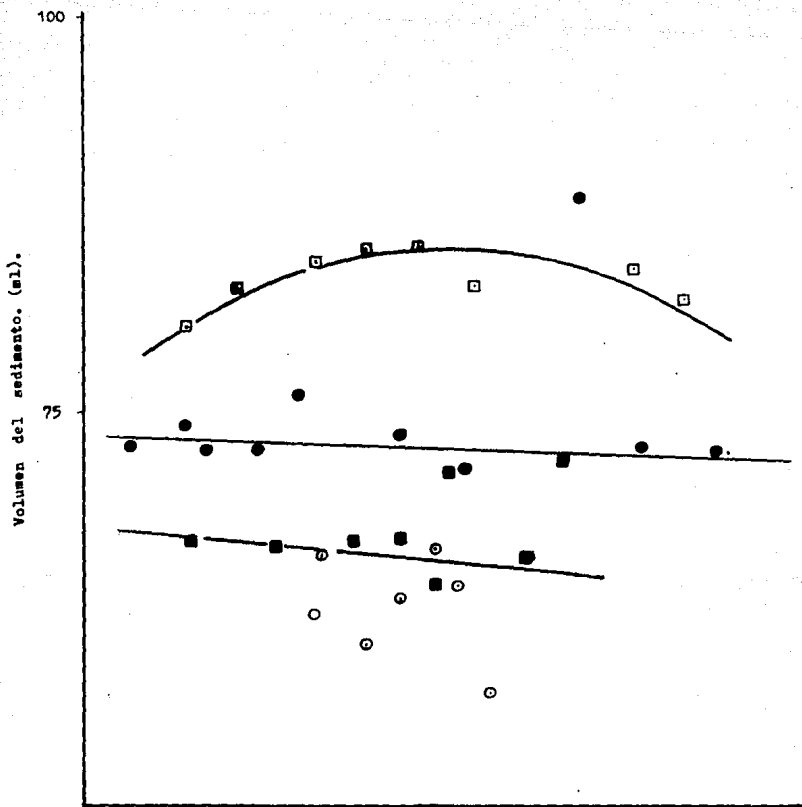
Muestra el comportamiento de: \dot{V} de golpes v.s Volumen del sedimento, para la Polivinilpirrolidona. Las formas geométricas muestran los valores experimentales y humedades, las líneas continuas muestran los valores corregidos a partir del modelo matemático: $(\ln(1 - V_{\infty} / V_x)) = mG + c$, invirtiéndolo a su forma exponencial:

$$(e^{(V)-1} \times V_{\infty}) = e^{G^m} + c.$$

○ 2.6% de Humedad.

● 7.0% de Humedad.

□ 13.8% de Humedad.



Gráfica 20.

5.0

10.0

15.0

Humedad (%) F/F.

Muestra el comportamiento de: % de Humedad v.s Volumen del sedimento, para los excipientes, a 100 golpes para cada uno de ellos:

○ Lactosa monohidrato.

■ Almidón de maíz.

□ Polivinilpirrolidona.

● Avicel Ph-101.

CAPITULO IV.

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.

ANALISIS Y DISCUSION.

Para el experimento, de presión de compactación v.s presión de expulsión, se encontró que existen diferencias cualitativas y cuantitativas evidentes a simple vista (ver gráficos 1,2,3,4) para cada uno de los excipientes a diferentes humedades. La Lactosa monohidrato presenta una mayor presión de expulsión del comprimido de la matriz a una humedad del 6.7%, mientras que a una humedad mayor (10%), la presión decae en un 100% aproximadamente (gráfica 1), así mismo haciendo comparación con las pendientes obtenidas a partir del modelo matemático, se observa éste mismo comportamiento, la pendiente de la línea a 6.7% de humedad es mayor que la pendiente a 10% de humedad, sólo que la diferencia es de el 200 por ciento (tabla 1.1).

Para el Almidón de maíz se encontró un comportamiento igual a de la lactosa (ver gráfica 2), a una humedad de 2.7% presenta la mayor presión de expulsión, y a humedades mayores la presión de expulsión decae notablemente, en un 120% para una humedad de 9.3%, mientras que para una humedad de 11.95% un 400%, el comportamiento de la pendiente es igual (tabla 1.1).

Para el avicel ph-101 se encontró el mismo comportamiento (gráfica 3), a humedades más bajas se presenta la mayor presión de expulsión del comprimidos, y a humedades altas la presión de expulsión decae de la forma ya mencionada. Sin embargo, este excipiente no sigue el modelo matemático utilizado y se abtiene de hacer comentarios. No obstante en la gráfica 3 se puede apreciar las diferencias con respecto a los otros excipientes.

La polivinilpilorridona (PVP), demostro tener un comportamiento contrario a los tres excipientes ya analizados. La presión de expulsión del comprimido fue mayor a altas humedades que a humedades bajas (gráfica 4), esta diferencia fue de aproximadamente el 100%, así como las pendientes del modelo para cada humedad de la tabla (1.1) para la PVP.

El comportamiento en estos excipientes, es debido probablemente al contenido de humedad, ya que al aumentar la presión de compactación, literalmente se exprime al comprimido, expulsando el agua hacia las paredes de la matriz de compactación, provocando una disminución en la fricción, favoreciendo la lubricación, siendo un caso excepcional, la PVP, quizás a una disolución parcial, incrementando su adhesividad a la matriz y punzon de compactación, aumentando así la presión de expulsión en altos contenidos de humedad. Como se podrá observar en la gráfica #5, los resultados completos del efecto de la humedad a una sola presión de compactación muestran una clara tendencia a la disminución de la presión de expulsión, a medida de que aumenta la humedad. En el caso especial del PVP, parece tener influencia dos variables, la disminución de la presión de expulsión por lubricación con el agua y disolución parcial favoreciendo el efecto aglutinante del PVP en solución, lo que nos da una gráfica con un mínimo y predomina de una variable a cada lado del mínimo.

Para el experimento de la presión de compactación v.s Alturas de los comprimidos, el comportamiento de los cuatro excipientes trabajados es similar (gráficas 6,7,8,9) A más bajos contenidos de humedad, vamos a encontrar los comprimidos más altos y por consiguiente van hacer los de mayor volumen, mientras que en altos contenidos de humedad los comprimidos son de menor altura como se observa en las gráficas anteriormente señaladas para cada excipiente.

El comportamiento es debido, probablemente a que el agua funcione como lubricante, facilitando el deslizamiento entre partículas, y de esta manera logrando una densificación más rápida.

Para el experimento de presión de compactación v.s Durezas de los comprimidos; para el caso de la lactosa mono hidrato, se encontró que los comprimidos de mayor dureza se

encuentran a más bajas humedades, mientras que en altos contenidos de humedad los comprimidos son más frágiles (gráf. 11 y 15), similarmente se comportó el avicel ph-101 (gráf. 13) estas diferencias son evidentes en los gráficos correspondientes a cada excipiente.

El almidón de maíz y la PVP., se comportaron de una contraria a los dos excipientes antes mencionados, es decir, - estos excipientes mostraron una mayor dureza en altos contenidos de humedad que a bajos contenidos de humedad.

Los resultados parciales presentados en las gráficas ya mencionadas, se aprecia mejor y de una manera más completa en la gráfica 15, se puede ver que la dureza, en el avicel - presenta un máximo a 5% aproximadamente de humedad; la lactosa presenta en sus comprimidos una dureza poco sensible a la humedad; para las durezas de los comprimidos de la PVP -- aumenta de manera continua su cohesión al aumentar la humedad y finalmente el almidón también aumenta su cohesión aunque de manera menos importantes.

Para el experimento de # de golpes v.s Volumen del sedimento se encontró un comportamiento similar en los cuatro excipientes pero solo en la lactosa monohidrato se observan las diferencias (gráf. 16), en la humedades trabajadas, es decir, se distinguen que en altos contenidos de humedad el volumen del sedimento es menor, mientras que a bajos contenidos de humedad, el volumen del sedimento es mayor. Para el almidón de maíz y avicel, estas diferencias no son evidentes y solo se muestra una curva (gráf. 17 y 18). Sin embargo en el gráfico de Humedad % v.s Volumen del sedimento, para el almidón y avicel, se observa que el volumen del sedimento es independiente a la humedad, como se mencionó anteriormente. Así mismo la PVP, al incrementarse la humedad el volumen del sedimento es mayor, pero a partir de un 8% de humedad el volumen del sedimento empieza a decrecer (gráf. 20).

CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES

El efecto de la humedad durante la compactación de los farmacéuticos, se determinó a partir de la presión de expulsión del comprimidos de la matriz de compactación, Alturas de los comprimidos, Durezas del comprimido y el volumen del sedimento, de los excipientes trabajados.

De acuerdo a los resultados de los parámetros mencionados se encontró lo siguiente:

1.- La matriz de compactación libere más fácilmente a los comprimidos con un alto contenido de humedad, debido a que literalmente durante la compactación se exprime al comprimido, expulsando el agua hacia las paredes de la matriz, favoreciendo la lubricación; esto fue para la Lactosa, Almidón de maíz, y Avicel ph-101. Sin embargo para la PVP., a diferencia de los tres excipientes antes mencionados, presenta una tendencia a incrementar los valores de presión de expulsión a humedades mayores, debido a la gran adhesividad que presenta esta hacia las paredes de la matriz al incrementarse las humedades. No obstante, en los cuatro excipientes, se reflejó el gran efecto de lubricación que tiene el agua en altas presiones de compactación.

2.- Conforme a las alturas de los comprimidos, los cuatro excipientes se comportaron de manera similar. Pero cabe señalar que las alturas de los comprimidos están regidas por: Presión de compactación, densidad y humedad del polvo. Sin embargo, la humedad influye de manera importante como se observa en los gráficos correspondientes, a mayor contenido de humedad del polvo, los comprimidos serán más pequeños conforme a las alturas de los comprimidos que contengan un bajo contenido de humedad.

3.ª Para las durezas de los comprimidos, los de lactosa presentaron su mayor dureza a bajos contenidos de humedad, mientras que en altos contenidos de humedad, los comprimidos son frágiles. Para el avicel ph-101 en relación a las durezas obtenidas a una presión de compactación y con respecto al contenido de humedad, se encontró una dureza máxima, al aumentar la humedad, después de la cual los incrementos de humedad ya no favorecen los enlaces interparticulares, si no que los debilita. Mientras que para la PVP y almidón de maíz, altos contenidos de humedad favorecen la obtención de comprimidos más duros debido a la polimerización parcial de estos excipientes provocando un aumento en el número de enlaces interparticulares incrementando las durezas.

4.- Para el volumen del sedimento, se encontró que éste es independiente al porcentaje de humedad en el rango trabajado para el caso del almidón de maíz y avicel ph-101, debido a que no existe diferencias significativas en las humedades trabajadas. Mientras que para la lactosa monohidrato mostró que a menor contenido de humedad el volumen del sedimento es mayor que en altos contenidos de humedad.

Para la PVP se encontró que los incrementos de humedad favorecen el aumento del volumen del sedimento, pero incrementos de humedad superiores al 8% de humedad el volumen del sedimento disminuye.

5.- Finalmente podemos concluir que hay congruencia entre los resultados de los mencionados polvos, ya que al disminuir la altura de los compactos aumenta la dureza y disminuye la presión de expulsión, siendo un caso especial la PVP, dado que el componente estudiado más soluble y dicha solubilidad altera de manera diferente su comportamiento.

Por lo tanto es necesario mencionar que dichas características encontradas en la compactación de los materiales farmacéuticos dependen de la humedad, y de las propiedades intrínsecas de los excipientes, así como del equipo utilizado.

REFERENCIAS

REFERENCIAS.

- 1 E. G. RIPPPIE Y D. W. DANIELSON.
" Viscoelastic stress/strain behavior of pharmaceutical tablets: Analysis during unloading and poscompression - periods."
Journal of Pharmaceutical Sciences: Vol. 70, No. 5, May (1981).
- 2 Z. T. CHOWHAN Y Y. P. CHOW.
" Compression properties of granulations made with binders containing different moisture contents".
Journal of Pharmaceutical Sciences: Vol. 70, No. 10, October (1981).
- 3 TERESA CUT, JOHN T. FELI, PETER J. RUE y MICHAEL S.
" Granulation and compaction of model system I granule properties".
International Journal of Pharmaceutics. Vol.: 33, No. 86, May (1986).
- 4 D. W. DANIELSON, WILLIAM T. MORHEAD, Y E. G. RIPPPIE
" Unloading and poscompression viscoelastic stress versus strain behavior of pharmaceutical solids".
Journal of Pharmaceutical Sciences: Vol. 72, No. 4, April (1983).
- 5 J. T. CARSTENSEN, G. J. ALCORN, S. S. HUSSAIN Y M. A. ZOGLIO.
" Triaxial compression of cappable formulation "
Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 74, No. 11, Nov. (1985).

- 6 A. B. RIZZUTO, A. C. CHEN , Y M.F. VEIGA.
 "Modification of the sucrose crystal to enhance pharmaceutical properties of excipient and drug substances".
 Pharmaceutical Technology. Vol.52, No.7, September(1984).
- 7 ISMAT ULLAH, RICHARD G. GORRAO, GARY J. WILLEY.
 "Moisture - activate dry granulation: a general process".
 Pharmaceutical Technology . September (1987).
- 8 N. ANTHONY ARMSTRONG Y ANIL PATEL.
 " The effect of thermal dehydration on the compressional properties of dextrose monohidrato".
 Journal Pharm. Pharmacol, Vol.3, No.37, 11p, July(1987).
- 9 ANIL PATEL Y N. ANTHONY ARMSTRONG.
 " The effect of water content on tablet elastic recovery"
 Patel A. N.;(1986)ph.D. Thesis, University of Wales.
 Journal Pharm. Pharmacol; Vol.15,11p. September(1988).
- 10 XIN PU HOU Y J. T. CARSTENSEN.
 " Compressibility of anhydrous tricalcium phosphate".
 Journal of Pharmaceutical Sciences.Vol.74, No.4, April(1985).
- 11 M. M. CARLOTA Y V. R. LEOPOLDO.
 " Compresibilidad y compactabilidad de polvos de interes farmacéutico".
 Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.Vol.17, No.3, p29 (1986).
- 12 R. HOUWINK Y H. K. DECKER.
 " Elasticity, plasticity and structure of matter".
 University Press, Cambridge, (1971).

13 E. N. HIESTAND, J.E. WELLS. C.B. PEOT Y J.P. OCHS.

" Compression properties : some problems "

Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol.66, No.37, p510
July (1971).