

R-11276
T 915



C/. Profesor García González, s/n.
Teléfono: (95) 455 67 24 - 26
Fax: (95) 423 37 65
41012 SEVILLA (ESPAÑA)

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA
CATEDRA DE FARMACIA GALENICA

**EFEECTO DE LA ADICIÓN DE UN NUEVO DISGREGANTE SOBRE UNA
FORMULACIÓN DE TANATO DE ALBÚMINA POR COMPRESIÓN DIRECTA**

Memoria presentada por Carmen Ferrero Rodríguez para optar al Grado de Licenciada en
Farmacia



C/. Profesor García González, s/n.
Teléfono: (95) 455 67 24 - 28
Fax: (95) 423 37 65
41012 SEVILLA (ESPAÑA)

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA

Memoria presentada por Carmen Ferrero Rodríguez, para optar al Grado de Licenciatura en Farmacia.

Fdo.: Carmen Ferrero Rodríguez

Fdo.: Prof. Dª María Rosa Jiménez-Castellanos, Profesora Titular de Farmacia Galénica y Biofarmacia en la Universidad de Sevilla

Fdo.: Prof. D. Angel Muñoz Ruiz, Profesor Ayudante de Farmacia Galénica de la Universidad de Sevilla.



C/. Profesor García González, s/n.
Teléfono: (95) 455 67 24 - 28
Fax: (95) 423 37 65
41012 SEVILLA (ESPAÑA)

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA
CATEDRA DE FARMACIA GALENICA

ELISA MARHUENDA REQUENA, Directora del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA: Que la Tesis de Licenciatura elaborada por la Licenciada en Farmacia D^a Carmen Ferrero Rodriguez, ha sido dirigida por los Dres. D^a María Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros y D. Ángel Muñoz Ruiz, habiéndose realizado en este Departamento y cumpliendo con toda la normativa vigente.

Sevilla, 22 de Noviembre de 1995.

Elisa Marhuenda

A Victoria González de Caldas

AGRADECIMIENTOS

Creo que ha llegado el momento de dar las gracias a todas las personas que han colaborado en esta tesis.

En primer lugar, a Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros y Ángel Muñoz Ruiz, directores del trabajo, por su dedicación y por todo lo que me han enseñado.

A Nuria Muñoz, M^a Victoria Velasco y M^a Carmen Monedero por su inestimable ayuda en el desarrollo de la parte experimental de esta memoria.

Al Dpto. de Ciencias y Tecnología de los polímeros de la Facultad de Química de la Universidad del País Vasco por la realización del estudio DSC.

Al Laboratorio Pérez-Giménez por los productos suministrados para este estudio.

A Victoria González de Caldas por haber guiado mis pasos y animarme a seguir adelante en los momentos difíciles.

Para no caer en el error de olvidarme de alguien, a todas aquellas personas que, de una u otra forma, hicieron posible que este trabajo se pudiera llevar a cabo.

Finalmente, y de forma muy especial, debo dar las gracias a Jesús, a mis padres y a mi hermano porque siempre y, a pesar de todo, están a mi lado.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
Mecanismos de acción de los disgregantes	1
Efecto del proceso de manufactura	15
Efecto de los diluyentes y sustancias activas	21
Efecto del aglutinante	24
Efecto de los lubricantes	26
Efecto de los tensioactivos	29
Efecto de la edad	31
OBJETIVOS	34
MATERIAL Y MÉTODOS	36
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46
Pruebas reológicas y granulométricas	47
Caracterización microestructural	53
Elaboración de comprimidos	59
Ensayos de comprimidos	67
CONCLUSIONES	76
APÉNDICE	78
BIBLIOGRAFÍA	82

INTRODUCCIÓN

Se define la disgregación completa de comprimidos (*U.S.P.*) como: "el estado en el que cualquier residuo del comprimido, excepto fragmentos de cubierta insoluble, que permanece en el cestillo, está constituido por una masa blanda sin un núcleo palpable firme". Esto hace que la disgregación de comprimidos constituya, a menudo, un primer paso necesario para conseguir una rápida disponibilidad del fármaco.

Los estudios sobre disgregación de comprimidos datan de 1879 cuando una patente recomienda que las píldoras se perforen para que, admitiendo el jugo gástrico, sufran una mejor disgregación (*Richards, 1879*). Desde entonces, muchos compuestos han sido propuestos como disgregantes: almidones, modificados o no, carboximetilalmidones, celulosas modificadas, carboximetilcelulosas... Así, hoy día, junto a los disgregantes clásicos se utilizan, con frecuencia creciente, un número considerable de productos que presentan unas características más adecuadas.

Mecanismos de acción de los disgregantes

Durante mucho tiempo, la inexistencia de una teoría capaz de explicar de forma clara el fenómeno de la disgregación de los comprimidos constituyó un claro obstáculo para la búsqueda de nuevos disgregantes. Se han formulado numerosas hipótesis acerca del mecanismo del proceso y, sin que se haya llegado a un acuerdo total, hoy se acepta que la acción de un disgregante sólo puede explicarse recurriendo conjuntamente a varios modelos que pueden coexistir en mayor o menor

proporción según el tipo de agente de que se trate.

1.- Intercambio de calor producido durante el proceso de hidratación

Matsumaru (1958a y 1959b) calcula, por medio del análisis térmico, el calor de hidratación de algunas formulaciones de comprimidos determinando que este parámetro es importante a la hora de evaluar la eficacia de un disgregante puesto que, al aumentar dicho calor, se reduce el tiempo de disgregación. A pesar de los problemas que se derivan de la medida del calor de hidratación, los trabajos de *Matsumaru y col.* demuestran que la humectación del comprimido es un fenómeno exotérmico que provoca una dilatación del aire retenido en los poros, el cual sería responsable de la disgregación del comprimido (*Matsumaru, 1958a y 1959b*).

Sin embargo, este mecanismo de disgregación no es suficiente por sí solo para justificar el comportamiento de un disgregante. Prueba de ello son los trabajos de *Dees (1980)* y *List y Muazzam (1979)* en los que se demuestra que algunos disgregantes son muy eficaces a pesar de tener un calor de hidratación muy reducido.

2.- Hinchamiento

La absorción de líquidos por parte de algunas sustancias sólidas puede producirse a nivel capilar o molecular. En el primer caso, la penetración tiene lugar a través de los poros, mientras que en el segundo, las moléculas del disolvente se fijan a las moléculas de sólido produciendo solvatación.

La mayor parte de los disgregantes se hinchan en contacto con el agua, por lo que se ha considerado tradicionalmente al hinchamiento como el principal mecanismo por el que éstos actúan

(Erdős, 1986). Algunos ejemplos de sustancias que se hinchan al humedecerse son: derivados de ácido poliacrílico y polimetacrilatos (Hirata, 1970a), goma arábiga (Selmeczi y Kedvessy, 1970), dextranos y carboximetil dextranos (Chwialkowska y col., 1968), varios silicatos (Michalski y col., 1966), diferentes gomas (Borzunov y Nesmiyan, 1968; Chwialkowska y col., 1968; Benthholm y Koenan, 1969; Chwialkowska y Krowczynski, 1969), harina de madera (Kolarski y Krowczynski, 1970b), esponjas naturales (Crisafi, 1956; Chwialkowska y Krowczynski, 1968) y varios almidones (Jaminet y col., 1967; McKee y Herbst, 1962; Jaminet, 1964; Chwialkowska y Krowczynski, 1968; Michalski y col., 1966; Czetsch-Lindenwald y col., 1965; Modrzejewski y Wochna, 1965).

En general, se consideran buenos disgregantes aquellas sustancias que absorben alrededor de un 20 % de agua y son insolubles en ella (ac. algínico, alginato cálcico, metilcelulosa y almidones de maíz, trigo, arroz, y patata). Por el contrario, aquellas que absorben alrededor de un 40% de agua y son solubles en ella, aumentan el tiempo de disgregación (polímeros polivinílicos y alginato sódico). Aquellas que absorben poca agua son disgregantes pobres (etilcelulosa) (Puech y Serraro, 1970).

Por otra parte, Jaminet y col. (1967) señalan que el mecanismo de disgregación depende, también, de la solubilidad de los ingredientes en la formulación. Un fármaco insoluble más un disgregante soluble retarda la difusión de agua dentro de los capilares mucho más que la viscosidad. La velocidad de disgregación de comprimidos con disgregantes solubles e insolubles está relacionada con la velocidad de penetración de líquidos dentro de esos comprimidos. Además, observan que los disgregantes secos absorben alrededor de dos veces más que los disgregantes normales. En este sentido, Graf y col. (1982) realizan un estudio con tres principios activos (p.a.) de distinta solubilidad

y varios disgregantes, concluyendo que la entrada volumétrica de agua disminuye marcadamente conforme aumenta la solubilidad del p.a., ya que la rápida disolución del fármaco en el proceso de penetración da lugar a poros más grandes y de mayor volumen, así como a un aumento en la viscosidad del líquido penetrante.

Por su parte, *Wan y Prasad (1990)* observan una disminución en la capacidad de hinchamiento de la metilcelulosa al incrementarse la viscosidad, existiendo una correlación entre la disgregación de los comprimidos, la penetración de agua y la capacidad de hinchamiento. Para comprimidos de benzoato sódico e hidróxido de aluminio, no se observa ninguna relación entre la capacidad de absorción de agua y el tiempo de disgregación, pero sí se encuentra correlación para los comprimidos de lactato cálcico (*Kolarski y Krowczynski, 1970a*).

Todos estos estudios indican, pues, que el agua absorbida por el comprimido puede constituir un factor en la disgregación de los mismos, pero ésta depende también de la solubilidad del fármaco y otros ingredientes de la formulación. Además, la velocidad y cantidad de agua absorbida por un disgregante no está directamente relacionada con el tiempo de disgregación, ya que las cifras de hinchamiento aportadas por los autores para distintas sustancias, no indican si el aumento de diámetro o volumen es significativo o no.

Junto a los anteriormente señalados, la presión a la cual se elabora el comprimido es otro factor que va a jugar un papel importante en la disgregación. En principio, los comprimidos conteniendo almidón hechos a bajas presiones tienen alta porosidad y por tanto, demasiado espacio entre las partículas. Cuando éstas se hinchan, no se ejerce ninguna presión y en consecuencia, la

disgregación es lenta. A presión media, el espacio puede ser suficiente para que cuando el almidón se hinche, se ejerza presión y se produzca la disgregación. A presiones altas, se produce una disminución de la porosidad, pero también disminuye la capacidad del fluido para entrar y, por tanto, la disgregación es de nuevo lenta (*Berry y Ridout, 1950; Ganderton y Fraser, 1970*). Se deberá ejercer, pues, tal presión que nos proporcione la porosidad adecuada para una buena disgregación.

Hill (1976), en relación con el mecanismo de acción del almidón, señala un distinto comportamiento en función de que en la formulación vaya con acción disgregante o aglutinante. Así, mientras en mezclas conteniendo pasta de almidón de maíz, los resultados sugieren que es la propia porosidad de los comprimidos la que controla el tiempo de disgregación, en comprimidos que además llevan un porcentaje igual o superior de almidón de maíz como disgregante, es el hinchamiento de estos granos el que regula este proceso. *Czetsch-Lindenwald y col. (1965)* demuestran que el hinchamiento del almidón depende de la cantidad de amilopectina y amilosa, ya que mientras la primera expande, la segunda da presión osmótica.

Borzunov y Nesmiyan (1968) señalan que el grado de hinchamiento de la carboximetilcelulosa (CMC) ácida fue 220%, de CMCNa 400%, de alginato sódico 450%, y de ultraamilopectina 1100%. A su vez, una mezcla de almidón con un 0.1 % de ultraamilopectina es la que proporciona máximo hinchamiento, siendo la segunda la mezcla de CMC ácida-almidón (3:97). Estos resultados se corroboran al observar que una mezcla de ultraamilopectina-almidón (2:97) al 10% en una formulación da los mejores tiempos de disgregación, siendo la mezcla CMC ácida-almidón (3:97) la segunda. *Borzunov y Schevchenko (1969)* sugieren que mientras el almidón forma los capilares, la ultraamilopectina actúa como un agente de hinchamiento. *Sager (1949)* observa que el almidón de

maíz absorbe agua más rápidamente que el almidón de arroz, y que el agar y la gelatina absorben más agua que los almidones; por tanto y a la vista de los resultados, sería recomendable usar una mezcla de almidón de maíz con pectina o agar.

Chwialkowska y Krowczynski (1969) observan que si el contenido de almidón de unos comprimidos se reemplaza por CMC ácida o sódica aumenta el hinchamiento, incrementándose éste con un aumento en el pH (2-8). El hinchamiento del almidón solo se afecta a pH 8. Un efecto similar del pH aportan *Ingram y Lowenthal (1966)*. Sin embargo, estos mismos autores (1968) concluyen que el hinchamiento solo no es un criterio objetivo para la evaluación de un disgregante, ya que la expansión de la matriz de almidón no es suficiente para llenar los poros del comprimido y provocar la destrucción de su estructura. *Nogami y col. (1969)* ponen de manifiesto que el almidón de patata es mejor disgregante que el de trigo a pesar de que no hincha, y *Dees (1980)* demuestra que comprimidos que presentan una absorción de agua similar y unas características de hinchamiento muy próximas, exhiben tiempos de disgregación muy variables.

Guyot-Hermann y Ringard (1981) ponen en duda, también, la importancia del hinchamiento en relación con el poder disgregante, señalando que es importante distinguir entre el hinchamiento de un polvo o de un comprimido y el de sus elementos constitutivos cuando entran en contacto con líquidos acuosos. A este respecto, *Ringard y Guyot-Hermann (1978)* indican que comprimidos elaborados con almidón de maíz, con capacidad para hinchar, o con almidón de maíz fuertemente reticulado, que no hincha, presentan tiempos de disgregación parecidos, mostrando ambos tipos de comprimidos un hinchamiento también similar.

En general, cuando en la bibliografía se hace referencia al hinchamiento de los disgregantes de los comprimidos, se suele identificar el volumen de expansión con la fuerza o presión de hinchamiento (*Gissinger y Stamm, 1980; Borzunov y Nesmiyan, 1968*). Sin embargo, es necesario diferenciar entre volumen y fuerza de hinchamiento, puesto que mientras que algunas sustancias hinchan de forma limitada, otras presentan un hinchamiento ilimitado; en principio, estas últimas sustancias deberían ser los mejores disgregantes, pero en la práctica, productos como el almidón o la polivinilpirrolidona reticulada, que muestran un hinchamiento insignificante, son mucho más eficaces, lo que demuestra que la fuerza de hinchamiento no depende necesariamente del aumento de volumen.

List y Muazzam (1979 y 1980) señalan a la presión de hinchamiento como causa más importante de la disgregación. En base a estos estudios, *Caramella y col. (1987)* diseñan un dispositivo para la determinación de la fuerza de disgregación, basándose en el desarrollo de modelos cinéticos que describen el proceso de disgregación. Los autores concluyen que este proceso no sólo es función de la fuerza de disgregación, sino también de la cinética de desarrollo de dicha fuerza.

Finalmente, diversos autores proponen modelos para el tratamiento de las curvas de penetración de agua-tiempo (*Ferrari y col., 1991; Faroong-Sarng y Peck, 1991 y 1992*) y fuerza de disgregación-tiempo (*Colombo y col., 1984; Caramella y col., 1990*).

3.- Porosidad

Ya en 1908 se señala que las partículas solubles de los comprimidos son las primeras en disolverse, dando lugar a un efecto de "panal" en los materiales más insolubles, y provocando, por

tanto, su rápida disgregación (*Vila-Jato y col., 1987*).

Curlin, en 1955, desarrolla la teoría de la red capilar porosa a partir de observaciones realizadas en comprimidos de ácido acetilsalicílico que contienen almidón. A pesar de que los granos de almidón no hinchan, los comprimidos disgregan en pocos segundos. Puesto que una gota de colorante depositada sobre los comprimidos penetra rápidamente en ellos, *Curlin* sugiere que la acción disgregante del almidón se debe más a la acción capilar que al hinchamiento, teoría que resulta reforzada por los hechos siguientes:

- La presencia de almidón aumenta la porosidad de los comprimidos.

- En algunos casos se observa un incremento en el valor del tiempo de disgregación a medida que aumenta la fuerza de compresión.

Desde entonces, se estudia la porosidad de los comprimidos usando una variedad de materiales y numerosos métodos experimentales, ya que la porosidad afecta de forma importante a la penetración de los líquidos acuosos y consecuentemente, a la disgregación.

Porosidad, espacios vacíos y tamaño de poro disminuyen conforme aumenta la presión (*Ganderton y Selkirk, 1970; Selkirk y Ganderton, 1970a y 1970b; Reich y Gstirner, 1968; Nogami y col., 1963 y 1967; Bogs y Moldenhauer, 1964; Matsumaru, 1958b*). Los almidones de patata y maíz aumentan el diámetro de poro y la porosidad (*Chwialkowska y Krowczynski, 1968; Lowenthal y Burrus, 1971; Nogami y col., 1963; Nogami y col., 1967; Commons y col., 1968*). *Nogami (1963 y 1969)* demuestra que el porcentaje de porosidad de los comprimidos está directamente relacionado con la proporción de almidón existente en la formulación, lo que justifica el hecho, ampliamente

aceptado, de que un aumento de la proporción de almidón favorece la disgregación de comprimidos (Bergman y Bandelin, 1965; Nakai y Kubo, 1960).

Fraser y Ganderton (1971) comprueban que la reducción en el tiempo de disgregación deja de producirse a partir de una determinada proporción de almidón. Esto puede explicarse por la mala compresibilidad de este agente disgregante (McKee y Herbst, 1962; Mamudhane y col., 1969), que justifica el aumento de la porosidad como consecuencia de su incorporación, así como por la formación de una red capilar en el seno de los comprimidos. La penetración de agua tiene lugar por absorción en el disgregante hidrófilo y no puede producirse, por el contrario, a través de los capilares hidrófobos. En consecuencia, la capacidad máxima de absorción de agua se produce cuando se origina una red hidrofílica continua, lo cual explica la existencia de un límite en cuanto a eficacia en la proporción de disgregante (Patel y Hopponen, 1966).

La velocidad de penetración de los fluidos en el comprimido es proporcional al diámetro de poro o porosidad (Ganderton y Selkirk, 1970; Selkirk y Ganderton, 1970a; Singh y col., 1968; Ganderton, 1969); almidones de patata y maíz, al incrementar la porosidad, aumentan la penetración de fluidos en los comprimidos (Commons y col., 1968; Ganderton, 1969; Ganderton y Fraser, 1970). La permeabilidad de los comprimidos disminuye conforme aumenta la presión (Selkirk y Ganderton, 1970b; Ganderton y Fraser, 1970).

Conforme la porosidad o el diámetro de poro aumenta, el tiempo de disgregación disminuye (Selmeczi y Kedvessy, 1970; Borzunov y Shevchenko, 1967). Sin embargo, no se encuentra ninguna relación entre el tiempo de disgregación y de penetración, si bien a cortos tiempos de disgregación corresponden rápidos tiempos de penetración de fluidos.

Por otro lado, el flujo en los poros se afecta por la tensión interfacial, ángulo de contacto y geometría de la superficie sólida, además de por la viscosidad y carga electrostática.

Wurster y Seitz (1960) muestran que poros de diámetro de 0.01 cm en comprimidos de ácido benzoico están ocluidos de aire y no están disponibles para la penetración del fluido. Sin embargo, una solución de lauril sulfato sódico (surfactante) al 0.2% o la evacuación del aire permiten la penetración de fluido en los poros. *Huettenrauch y Schmeiss (1970)* señalan que los tiempos de disgregación disminuyen cuando la presión desciende de 1 a 0 atmósferas. Estos autores afirman que el aire en los capilares aglutina la absorción de líquido y que su evacuación proporciona poros que se comportan como aquellos de la solución surfactante, siendo los poros liofílicos los que absorben aire más fuertemente.

Matsumaru (1959b), en otro estudio, también determina que el tiempo de disgregación es más bajo en comprimidos desecados que en comprimidos no desecados, siendo mayor las burbujas de aire producidas. La razón de este fenómeno se justifica porque la fina estructura de los capilares tipo "botella" (cuello estrecho y volumen interno grande) está bloqueada por agua condensada (*Matsumaru, 1959c*).

La relación entre porosidad y permeabilidad es compleja, como se ve en los estudios de *Ganderton y Selkirk (1970)*, ya que las características de la estructura de un comprimido no determinan totalmente la penetración acuosa en un sistema poroso. Tras realizar ensayos en comprimidos elaborados con azúcar y lactosa, determinan que la relación porosidad-permeabilidad depende del llenado, cantidad de agua, tamaño del granulado y presión ejercida.

Reich y Gstirner (1968) encuentran que el tamaño de poro es característico a una presión dada. Así, a 325 kp/cm² el 95% de los radios son más pequeños que 5 μ; a 1265 kp/cm² de presión el 95% de los radios son más pequeños que 1.8 μ. En comprimidos de óxido de magnesio el diámetro de poro medio disminuye cuando se incrementa la presión, es decir, a 0.5 toneladas el diámetro medio de poro es de 0.197 μ y a 2.0 toneladas es de 0.069 μ (*Nogami y col., 1963*).

Nogami y col. (1967), utilizando comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS) de tres diferentes rangos de tamaño de partícula, y conteniendo almidón de maíz, advierten que el tanto por ciento de porosidad depende de la concentración de almidón y del tamaño de partícula del AAS. El almidón de patata aporta resultados similares, pero las porosidades son más pequeñas. Los autores afirman que puede existir una cantidad crítica de disgregante, la cual depende del tamaño de partícula del AAS y del almidón o de las áreas superficiales relativas de los componentes, lo cual se relaciona con el carácter interfacial de la pared de los capilares de los comprimidos.

Los autores señalan que una representación del tiempo de disgregación v.s. el recíproco del diámetro de poro tiene una relación lineal con las partículas de AAS de tamaño grande y almidón de patata y maíz. Comparando los tiempos de disgregación de comprimidos con capilares del mismo tamaño, se observa un efecto disgregante más intenso en el almidón de patata que en el de maíz, debido a un ángulo de contacto más bajo (84.5° v.s. 85°), lo que permite una más rápida penetración.

En otro trabajo, *Nogami y col. (1969)* determinan que la penetración de agua es más rápida y más extensa en la celulosa microcristalina que en el lecho de almidón de patata, pero en este último es mayor la relación agua penetrada/espacios vacíos; esto es debido a que, mientras el agua puede penetrar dentro de la celulosa microcristalina por capilaridad, el almidón puede además absorber agua

durante la penetración, resultando por tanto, una velocidad de penetración más pequeña.

Sin embargo, la existencia de poros o capilares no es la respuesta completa al mecanismo de acción de los disgregantes, ya que fluidos no polares y semipolares que penetran en los comprimidos, no provocan la ruptura de los mismos (*Nogami y col., 1966; Patel y Hopponen, 1966*). Además, existen comprimidos que pueden disgregar con mínima porosidad (*Mital y Ocran, 1968; Patel y Hopponen, 1966*), e incluso se han descrito mejoras en la disgregación por efecto de un incremento de la presión (*Colombo y col., 1980*).

4.- Deformación

Los granos del almidón de patata, a pesar de mostrar en general un comportamiento elástico, pueden sufrir, por efecto de la compresión, una deformación plástica (*Lowenthal, 1972*). Estos granos deformados liberan la energía acumulada al recuperar su forma inicial tras entrar en contacto con el agua (*Erdös y Bezegh, 1977*), habiéndose demostrado este hecho por microscopía electrónica (*Hess, 1978*). Otros autores también observan deformación de los almidones de maíz y ceroso (*Lowenthal, 1972*); sin embargo, cuando se añade agua, los granos no recobran su forma.

Por esta razón, la deformación se postula como otro posible mecanismo de acción de disgregantes, principalmente del almidón de patata.

5.- Rotura de uniones fisico-químicas

Fox y col. (1974) proponen un nuevo mecanismo para justificar la disgregación de

comprimidos de celulosa microcristalina, consistente en la penetración de agua a través de los capilares y la posterior rotura de los puentes de hidrógeno que unen las fibras de celulosa. La dependencia del tiempo de disgregación de los comprimidos de celulosa microcristalina respecto a la polaridad de los fluidos disgregantes (*Reier y Shangraw, 1966*) apoya esta hipótesis.

Ringard y Guyot-Hermann (1978, 1981) proponen que la disgregación se considere como un proceso inverso a la compresión. El agua, al penetrar por capilaridad en las partes hidrófilas del comprimido, provoca la destrucción de las uniones cohesivas interparticulares y la repulsión entre partículas hidrófobas que no están unidas por fusión o disolución parcial.

Safiulin y col. (1962) señalan que las partículas de caolín adquieren una carga negativa en presencia de humedad, repeliéndose unas a las otras, lo cual causa la ruptura del comprimido.

Luangtana-Anan y col. (1992) examinan el papel de las fuerzas de Van der Waals en los comprimidos y cómo estas fuerzas se reducen en presencia de distintos líquidos, con el fin de determinar si la rotura de enlaces interparticulares por el líquido penetrante es un factor importante en el proceso de disgregación. Concluyen que la rotura depende del equilibrio entre las fuerzas de las fases sólida y líquida. La máxima rotura tendrá lugar cuando la razón de los componentes polares y de dispersión del líquido se iguale a los del sólido.

En los últimos años se ha intentado integrar los mecanismos comentados en una única teoría que permita hacer una interpretación general del proceso de disgregación (*Vila-Jato y col., 1987*). Para *Bolhuis y col. (1981, 1982)*, la incidencia relativa de los mecanismos de disgregación depende de las características del agente disgregante incorporado al comprimido. Cuando el disgregante es

hidrófilo y su hinchamiento es poco significativo (por ejemplo, almidón o celulosa microcristalina) el proceso determinante es la penetración de agua a través de los poros hidrófilos; en cambio, si el disgregante experimenta un fuerte hinchamiento (caso de carboximetilalmidón sódico o la celulosa sódica reticulada), será éste el mecanismo dominante en el proceso de desmoronamiento, puesto que la estructura superficial del comprimido se romperá y el agua penetrará fácilmente y podrá alcanzar las partículas más internas de disgregante. Disgregantes de estas características son, en consecuencia, eficaces en bajas proporciones, pues no necesitan formar una red continua en el interior del comprimido.

Según *Colombo y col. (1980, 1984)*, la condición necesaria para que se produzca el desmoronamiento de los comprimidos es que se desarrolle una fuerza capaz de romper las uniones interparticulares. Esta fuerza de disgregación, que inicialmente se generaría al sustituirse la interfase sólido-gas por una interfase sólido-líquido, puede atribuirse a varias causas, tales como el aumento de la presión del aire que ocupa los capilares del comprimido, la repulsión entre partículas condicionada por el ángulo de contacto sólido-líquido y el hinchamiento de las partículas del disgregante.

Un análisis conjunto de los mecanismos que rigen el proceso de disgregación de los comprimidos ha dado lugar a la propuesta de las siguientes reglas para optimizar la disgregación de una formulación de comprimidos (*Vila-Jato y col., 1987*):

1.- Adicionar el disgregante en una proporción suficiente para formar una red hidrófila e insoluble continua dentro de la estructura del comprimido. En estas condiciones el agua se distribuye

rápida en la estructura del comprimido y provoca su disgregación. La red hidrófila, intercalada entre las partículas hidrófobas, evita que se formen uniones difícilmente reversibles entre ellas, bien sea por fusión o disolución parcial en superficie y recristalización (*Ringard y Guyot-Hermann, 1978*).

2.- Evitar que se produzca un aumento de la viscosidad del líquido de ataque cuando penetra en el comprimido, lo que hace poco aconsejable la utilización de productos hidrosolubles como disgregantes.

3.- Reducir todo lo posible la presencia de componentes hidrófobos, como son la mayoría de los lubricantes.

4.- Dotar a los comprimidos de una porosidad adecuada.

En resumen, podemos señalar que la complejidad del fenómeno de disgregación es tal que, como señalan *Caramella y col. (1984)*, sólo un análisis estadístico multivariante que tome en cuenta factores determinantes del desarrollo de la fuerza de disgregación, como son la porosidad, humectabilidad, resistencia a la rotura, etc., puede contribuir a la utilización racional de los disgregantes de comprimidos.

Efecto del proceso de manufactura

A partir de la generalización del uso de las máquinas de comprimir instrumentadas se han hecho frecuentes estudios tecnológicos que incluyen la presión como una de las variables bajo control (*Muñoz-Ruiz y Jiménez-Castellanos, 1993b y 1994*). Algunos de estos estudios abordan la evaluación de los efectos del nivel de la fuerza de compresión sobre las características de disgregación de los

comprimidos.

Khan y Rhodes (1975) observan dos comportamientos diferentes frente a la presión dependiendo de la naturaleza del disgregante incorporado, en proporción del 10%, en comprimidos elaborados con Emcompress®:

A) Descenso marcado del tiempo de disgregación a medida que aumenta la presión aplicada hasta alcanzar un valor a partir del cual incrementos adicionales de la presión no lo modifican, hecho que puede explicarse en base a que al aplicar presiones superiores, éstas no conducen a una mayor densificación del comprimido (*Khan y Rhodes, 1976*). Disgregantes insolubles como el almidón y Amberlita® IRP 88 observan este comportamiento. *Delattre y Jaminet (1974)* también describen este comportamiento para disgregantes amiláceos, y *Graf y col. (1984)* lo corroboran para el caso del almidón y Amberlita® IRP 88, al tiempo que dan cuenta de que el Polypladone® XL observa una conducta similar en comprimidos de sulfadiazina-Emcompress®.

B) La magnitud de la presión aplicada no afecta al tiempo de disgregación. Este es el efecto que se observa en agentes solubles como Primojel®, carboximetilcelulosa sódica o alginato sódico.

Para justificar estos hechos, *Khan y Rhodes (1972)* parten de que un aumento de la presión aplicada reduce la porosidad de comprimidos, con lo cual el hinchamiento de las partículas de disgregante tendrá un efecto más inmediato sobre el proceso de disgregación. En cambio, cuando los disgregantes son solubles, sus partículas sufren también un proceso de disolución que contrarresta el efecto producido por el cambio de porosidad. El resultado final es que el tiempo de disgregación no se ve influido por el cambio en la fuerza de compresión.

El actual conocimiento de la capacidad de hidratación, absorción de agua, presión de

hinchamiento (*List y Muazzam , 1980; Bolhuis y col., 1982; Kornblum y Stoopak, 1973*), puede contribuir a una mejor explicación de estos fenómenos. Polypladone® XL, Amberlita® IRP 88 y Explotab® presentan elevados valores para dichos parámetros pero, mientras que los dos primeros agentes dan lugar a comprimidos cuyo tiempo de disgregación disminuye al aumentar la presión, con el Explotab® se produce un claro incremento de aquel para presiones crecientes.

Este comportamiento se justifica porque a valores elevados de fuerza de compresión, la penetración de agua es menor en el Explotab®, pero el volumen de saturación (máximo volumen de agua que penetra en el comprimido) permanece constante. Polypladone® XL y Amberlite® IRP 88 muestran un descenso inicial en la velocidad de penetración de agua, pero los volúmenes de saturación finales son mayores. Cuando estos últimos comprimidos se obtienen a presiones bajas, la porosidad es alta y el diámetro de los poros se sitúa dentro de un amplio intervalo de valores, lo que permite una rápida penetración del agua, con el consiguiente aislamiento de las áreas de poros finos que, al no poder ser penetrados, darán lugar a un volumen final de saturación menor. Al aumentar la fuerza de compresión se reduce la porosidad, la distribución de los poros se hace más estrecha y la velocidad de penetración del agua disminuye, pero finalmente el comprimido llega a un estado de saturación mayor. *Ganderton y Selkirk (1970)* comprueban que comprimidos muy permeables presentan una rápida penetración del líquido, que aísla una fracción importante de los poros totales, resultando un grado de saturación final más reducido que el de comprimidos menos permeables, que llegan a una saturación total.

Podemos resumir en los siguientes puntos otras investigaciones donde se relaciona el efecto

de la presión aplicada y la resistencia a la rotura de los comprimidos con el tiempo de disgregación de éstos bajo varias condiciones:

1.- El tiempo de disgregación se incrementa con el aumento en la presión: prednisona-lactosa (*Ganderton y col., 1967*), fenacetina (*Berry y Ridout, 1950; Crisafi, 1956*), aspirina-fenacetina-caféina (*Knoechel y col., 1967*), amobarbital (*Surén, 1970*), sulfatiazol (*Kennon y Swintosky, 1958*), gel de hidróxido de aluminio (*Hiroshi y Noboru, 1964*), lactosa-almidón (*Fuchs y col., 1970*), lactosa (*El-Khalek y El-Kader, 1964*), mezclas de fármacos (*Kolarski y Krowczynski, 1970a; Kahela y Krogerus, 1970*) y almidones (*Marker y col., 1968; Manudhane y col., 1969*).

2.- El tiempo de disgregación aumenta con el incremento en la resistencia a la rotura de los comprimidos: fármacos sulfa (*Farooqi, 1969*) y lactosa (*Yumioka y col., 1964*).

3.- El tiempo de disgregación no se ve afectado por la presión: óxido de magnesio (*Nogami y col., 1959*), carbonato cálcico (*Marlowe y Shangraw, 1967*) y almidón (*Marker y col., 1968*); el tiempo de disgregación no se ve afectado por la resistencia a la rotura (*Rahman y Fouli, 1960*).

Hance (Lowenthal, 1972) en 1902 señala que el proceso de manufactura afecta a la disgregación y que no existe un único método que sea el idóneo para todos los comprimidos. *Kavarana y Burlage (1955)* recogen en una lista todos los factores que influyen en la disgregación como: a) la resistencia a la rotura de los comprimidos, b) velocidad de compresión, C) naturaleza del lubricante y aglutinante, d) proceso de granulación, y e) porcentaje de humedad y secado de los agentes disgregantes.

Respecto al efecto del tamaño del granulado no existe unanimidad entre los autores, ya que se ha descrito varias veces que no tiene o tiene poca influencia sobre el tiempo de disgregación,

también como afectando a dicho tiempo, o incluso que pasa los tiempos de disgregación de un máximo a un mínimo cuando cambia el tamaño del granulado (*Marks y Sciarra, 1968; Chalabala y Malý, 1966*).

Münzel y Kägi (1957) estudian una mezcla de lactosa-almidón y descubren que los tiempos de disgregación para métodos de granulación húmeda son, en general, más cortos que para métodos de granulación seca. Señalan que ello es debido a la distinta estructura de la superficie de los dos granulados. Por otra parte, comprimidos por compresión directa de salicilato sódico con lactosa "spray-dried" dan tiempos de disgregación más cortos que comprimidos similares hechos por granulación húmeda (*Marlowe y Shangraw, 1967*).

La adición de disgregantes a los polvos antes de la granulación, la adición a granulados secos, o la adición a ambos, polvos y granulados, se ha sometido a varias investigaciones para determinar cuál es el procedimiento mejor. Los resultados son variables. La adición de almidones o dióxido de sílice coloidal a los granulados es considerado por algunos lo más efectivo (*Kolarski y Krowczynski, 1970a*), para otros la adición de almidón tanto antes como después de la granulación; y finalmente, para otros, la adición de disgregantes tanto antes como después de la granulación húmeda o seca no tiene efecto (*Ingram y Lowenthal, 1966; Kolarski y Krowczynski, 1970a; Nair y Bhatia, 1957*). *Gross y Becker (1952)* y *Burlinson y Pickering (1950)* no encuentran diferencias en el método de adición del disgregante. Comprimidos hechos con varios derivados algínicos añadidos secos, y la posterior adición de agua, proporcionan los tiempos de disgregación más bajos (*Gerding y DeKay, 1955*). Con otros aglutinantes se obtienen resultados similares (*Kristoffersson y Krogerus, 1970*).

Sakr y Farrag (1975) estudian el efecto del modo de adición de nueve disgregantes en

comprimidos de sulfoguanidina. Encuentran que, mientras la adición externa del disgregante tiene efectos adversos sobre la resistencia mecánica de los comprimidos, la adición interna, especialmente de goma guar y silicatos aluminico magnésico, causa mejoras, y una distribución combinada del disgregante produce efectos intermedios. El carboximetil almidón es el más efectivo en reducir el tiempo de disgregación, encontrándose que su efectividad está relacionada con sus propiedades de absorción de agua. Para una producción de comprimidos con aceptables propiedades de resistencia mecánica y tiempo de disgregación, el disgregante óptimo es el carboximetil almidón, incorporado internamente al 5% ó 5% interna y 5% externamente.

Gordon y col. (1990 y 1993a), tras realizar un diseño experimental en comprimidos de un fármaco de baja solubilidad (naproxeno) a los que incorporan croscarmelosa sódica como disgregante intra y extragranularmente o igualmente distribuido en las dos fases, concluyen que la liberación es más rápida cuando el disgregante se añade intragranularmente, no afectándose la friabilidad del mismo. Sin embargo, *Khattab y col. (1993)*, incorporando este mismo disgregante intra y extragranulado a unos comprimidos de acetaminofeno y, tras un diseño experimental, concluyen que su incorporación extragranulado no sólo reduce el tiempo de disgregación sino también el de disolución.

Seth y Münzel (1960) señalan que, con un granulado de sulfisoxazol, con el que posteriormente se elaboran comprimidos utilizando una máquina de comprimir excéntrica, se obtienen tiempos de disgregación mayores que cuando se utiliza una máquina de comprimir rotatoria, observándose cómo la superficie de penetración de los comprimidos hechos con la máquina de comprimir excéntrica varía, mientras que es la misma cuando los comprimidos se elaboran con la

máquina de comprimir rotatoria. Los autores señalan además, que granulados de lactosa-almidón con los cuales luego se obtienen comprimidos de cara plana, tienen tiempos de ruptura ligeramente más largos que comprimidos biconvexos.

Kolarski y Krowczynski (1970b) encuentran que el método de adición del disgregante, la concentración del disgregante, el material y el disgregante en particular, son factores a tener en cuenta en la determinación del tiempo de disgregación. *Farooqi (1969)* incluso sugiere utilizar la resistencia a la rotura de los comprimidos como un predictor de los tiempos de disgregación.

Efecto de los diluyentes y sustancias activas

Se ha escrito que los diluyentes pueden afectar a los tiempos de disgregación (*Manudhane y col., 1969; Bremer y col., 1970; Alam y Parrott, 1971; Henderson y Bruno, 1970; Guyot-Hermann y col., 1985*), e incluso a veces, dependiendo de su solubilidad (*Feinstein y Bartilucci, 1966; Hiroshi y Noboru, 1964*). El fármaco también puede afectar al tiempo de disgregación de los comprimidos si está presente en una concentración suficientemente alta (*Feinstein y Bartilucci, 1966; Chalabala y Malý, 1966*); igualmente, su solubilidad también puede tener algún efecto (*Shteingart y col., 1970*). La formación de hidratos después de la compresión puede incrementar los tiempos de disgregación (*Tanaka y col., 1966*), e incluso se señala que la naturaleza de la fórmula o del fármaco puede afectar a la disgregación más que la propia presión usada (*Knoechel y col., 1967*).

Un estudio llevado a cabo por *Khan y Rhodes* en 1973 donde se evalúan cinco disgregantes

en comprimidos que presentan como diluyente fosfato dicálcico dihidrato y complejo calcio-fosfato-carbonato, muestra que, aunque los dos excipientes utilizados en dicho estudio tienen la misma distribución de tamaño de partícula y una química similar, la efectividad y comportamiento de los mismos disgregantes en ambas matrices es bastante diferente. Así, la eficacia de la disgregación disminuye en aquellos comprimidos elaborados con complejo calcio-fosfato-carbonato (mayor hidrofobicidad).

Van Kamp y col. (1986) concluyen que tanto la naturaleza del diluyente-ligante, como la presencia de lubricantes y la capacidad de hinchamiento del disgregante juegan un papel fundamental en las características de disgregación de los comprimidos. Igualmente, *Pourkavoos y Peck (1993)* observan que, tanto la capacidad de hinchamiento como las características del disgregante y la celulosa microcristalina, tienen importantes repercusiones en la capacidad de penetración de agua en los comprimidos.

El dióxido de sílice coloidal parece favorecer una rápida disgregación en los comprimidos que contienen fármacos solubles en agua y almidón (*Farbenfabriken Bayer, 1958*). Comprimidos conteniendo lactosa más varios disgregantes disgregan más rápido que aquellos que contienen AAS (*Puech y Serraro, 1970*).

Landin y col. (1992), en un estudio comparativo de dos variedades de celulosa microcristalina (Avicel® PH 101 y 102), observan que las formulaciones elaboradas con PH 102 (mayor tamaño de partícula) tienen tiempos de disgregación mayores que los correspondientes a la variedad PH 101, pero esas diferencias disminuyen cuando aumenta la cantidad de p.a. (prednisona). Estos resultados están de acuerdo con la penetración de la cantidad de agua en la estructura de los comprimidos,

justificado, tras porosimetría de mercurio, por un dominio de poros entre partículas y un diámetro de poro medio mayor para los comprimidos de Avicel® PH 101 frente a PH 102, diferencias que disminuyen al aumentar la proporción de prednisona.

Shteingart y col. (1970) señalan que comprimidos con fármacos insolubles en agua disgregan más rápidamente con almidón, mientras que aquellos que contienen fármacos solubles en agua no disgregan tan bien, debido a una disminución en la capacidad de absorción del almidón. *Johnson y col. (1991)* demuestran que cuanto más altamente soluble y/o higroscópicos son los compuestos de una formulación de comprimidos por granulación húmeda, mayor es el decrecimiento en la efectividad de tres superdisgregantes (glicolato sódico de almidón, crospovidona y croscarmelosa) en promover la disolución "in vitro".

En un estudio estadístico, *Holstius y Dekay (1952)*, empleando sulfatiazol, bicarbonato sódico y una mezcla de AAS, y utilizando como aglutinantes una solución de gelatina-acacia, solución de azúcar, y pasta de almidón, y como disgregantes distintos almidones así como bentonita y alginato sódico, encuentran que el sulfatiazol tiene más alto tiempo de disgregación que el bicarbonato sódico, mientras que la mezcla de aspirina presenta el tiempo más bajo. La solución de acacia-gelatina tiene el tiempo más largo, seguido de la solución de azúcar, mientras que la pasta de almidón presenta el más bajo tiempo de ruptura. La bentonita produce mucho más largo tiempo de disgregación que los almidones. El análisis de varianza muestra que los efectos principales no son significativos, aunque sí existe interacción de los tres factores. Concluyen que la velocidad de disgregación no se debe a la influencia de ninguna de las tres variables de forma particular, aunque sí tiene efecto significativo la

combinación de alguna de estas variables.

Velasco y col. (1994) estudian las propiedades de compresión de mezclas de 4 fosfatos para compresión directa (Emcompress®, A, Di y Tri-tab®) con tres disgregantes (Esma-spreng®, Ac-Di-Sol® y Explotab®), así como las propiedades de los comprimidos e influencia de los disgregantes en la compresibilidad de los mismos, obteniendo los más bajos valores para Ac-Di-Sol® y Explotab®, y las peores propiedades de compresión para todas las mezclas de Tri-tab®.

Chalabala y Malý (1966) determinan que la disgregación se ve afectada por las propiedades físicas de los fármacos y excipientes y por el proceso. Estudian varios fármacos, disgregantes, diluyentes, aglutinantes y lubricantes en varias concentraciones. Almidones de patata, maíz, arroz y trigo tienen menos efecto en comprimidos con fármacos solubles en agua que en comprimidos con fármacos liofóbicos. Generalmente, la celulosa de madera se señala como la mejor, excepto para la penicilina fenoximetilada, donde el almidón de patata y la amilopectina también son efectivas. Señalan que la interacción fármaco-disgregante muestra que no hay un disgregante universal y que cada fármaco debe ser ensayado para determinar su disgregante óptimo.

Efecto del aglutinante

Desde 1915 se conoce que los aglutinantes, tales como la gelatina o la cola, pueden conducir a tiempos de disgregación de 2 a 3 horas. Entre las muchas comparaciones de aglutinantes descritas, los aglutinantes acuosos son mejores que la etil celulosa (*Hirata, 1970b*), ésta mejor que la gelatina (*Surén, 1970*), y la pasta de almidón mejor que las gomas (*Shekerdzhiski y Tomasimi, 1970*).

Entre los estudios realizados con diferentes fármacos con el fin de determinar el efecto de distintos aglutinantes podemos señalar: triamtereno-lactosa-almidón (*Willis y col., 1965*); bicarbonato sódico, ácido ascórbico, aspirina, salicilato sódico y carbonato magnésico (*Lehrman y Skauen, 1958*); cloruro sódico, sulfatiazol, hidróxido de aluminio, fenacetina y trisilicato magnésico (*Gerding y DeKay, 1955*); aminofilina, sulfatiazol, carbonato cálcico, lactosa y lactosa-fosfato cálcico (*Mendes y Brannon, 1968*); bicarbonato sódico, sulfanilamida, fenobarbital sódico y aspirina-fenacetina-cafeína (*Gaind y col., 1969*); lactosa-almidón (*Kristoffersson y Krogerus, 1970*); derivados del ácido benzoico más 250 mg de excipiente (*Kahela y Krogerus, 1970*); lactosa (*Jaminet y Hess, 1966*) y aspirina (*Mital, 1968*).

Los tiempos de disgregación se ven aumentados normalmente con el incremento de la concentración de aglutinante, como se demuestra en diversos estudios de comprimidos elaborados con hidroxipropilcelulosa, alcoholes, sodio carboximetil celulosa o polietilenglicol como aglutinantes (*Zabaria y col., 1966; Kristoffersson y Krogerus, 1970; Krowczynski y Stozek, 1968*), llegando incluso a impedirse la disgregación en comprimidos de sulfatiazol (*Mendes y Brannon, 1968*).

Entre los efectos adicionales de los aglutinantes que han sido señalados podemos indicar: la viscosidad debida a la carboximetilcelulosa sódica no inhibe la rapidez de la disgregación (*Jaminet, 1964*); el polietilenglicol podría causar en los comprimidos una más rápida disolución que disgregación (*Kristoffersson y Krogerus, 1970*), y la gelatina y metilcelulosa podrían mostrar una meseta o un tiempo de disgregación mínimo cuando la cantidad de aglutinante se incrementa (*Chalabala y Malý, 1966*).

Kwan y col. (1957) encuentran que los aglutinantes tienen un efecto significativo en la disgregación. La pasta de almidón causa los más bajos tiempos de disgregación comparado con las gomas. Estos autores señalan que el efecto de los aglutinantes podría residir en su velocidad de disolución o dispersión, siendo dependiente de la naturaleza de los materiales básicos, concentración de aglutinante y presión.

Chwialkowska y Krowczynski (1968) determinan el efecto de los aglutinantes, reemplazando el 15% de almidón por una combinación de sodio carboximetildextrano y ácido carboximetil dextrano o por sodio carboximetil celulosa y ácido carboximetilcelulosa. Cuando reemplazan el almidón en comprimidos de novalgina o de benzoato sódico con una combinación de sodio carboximetildextrano y ácido carboximetildextrano, el tiempo de disgregación aumenta al disminuir el porcentaje de almidón o al incrementarse la concentración de aglutinante. En comprimidos de aspirina y sulfatiazol, el almidón y el efecto del aglutinante son menos marcados. La sustitución del almidón por una combinación de sodio carboximetil celulosa y ácido carboximetilcelulosa conduce a un incremento del tiempo de disgregación cuando la concentración de almidón disminuye; sin embargo, este efecto no es aparente cuando se incrementa la concentración de aglutinante.

Huber y col. (1966) señalan que aglutinantes tipo goma podrían formar una barrera gelosa alrededor de los comprimidos, la cual inhibe la disgregación; además, si la concentración de aglutinante es suficientemente grande, se podría retrasar la liberación del fármaco libre.

Efecto de los lubricantes

Numerosos lubricantes se han señalado como responsables de un incremento en el tiempo de disgregación: estearato magnésico (*Merz, 1959; Alpar y col., 1969*), estearato magnésico más lauril sulfato sódico (*Krowczynski y Stozek, 1968*), talco-estearato (*Merz, 1959*) y aceite de silicona (*Merz, 1959*). Por el contrario, otros como el calcio estearato (*Malý, 1969*), emulsión de silicona y emulsión talco-silicona (*Merz, 1959*) y politetrafluoroetileno (*Alpar y col., 1969*) parecen no afectar a los tiempos de disgregación.

El tiempo de disgregación se incrementa también con el aumento en la concentración de lubricante (*Malý y Vavrinová, 1964*), como por ejemplo en el caso del P.E.G. 1500 y 4000, estearatos de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, monopalmitato de sacarosa, monoestearato de sacarosa y estearato cálcico. Se señala que la concentración de talco (*Malý y Jaros, 1967*) tiene sólo un pequeño efecto.

Lerk y col. (1982) estudian el efecto de la interacción de estearato magnésico con dos tipos de disgregante: almidón de patata (ligero hinchamiento) y sodio almidón-glicolato (gran hinchamiento), demostrando que, mientras en el primer caso, los resultados dependen tanto del tiempo de mezclado de los compuestos como de la fuerza de compresión aplicada, en el segundo, éstos son independientes de los parámetros mencionados. Los autores explican la diferencia del efecto del estearato magnésico sobre los disgregantes estudiados por la interacción del lubricante con las partículas del disgregante, la diferencia en la capacidad de hinchamiento del disgregante, el comportamiento del excipiente usado bajo compresión (Emcompress®) y la intensidad de agitación durante la disgregación y disolución.

Visavarungroj y Remon (1990) también recogen la dependencia del efecto del estearato

magnésico en relación a las propiedades de hinchamiento de los disgregantes. Teniendo en cuenta que el estearato magnésico forma una película hidrofóbica alrededor de las partículas de disgregante durante el mezclado, concluyen que los superdisgregantes (Ac-Di-Sol[®], Explotab[®], Polyplasdone[®] XL), debido a su gran hinchamiento, ejercen presión suficiente como para destruir la película hidrofóbica, con la consiguiente penetración de agua y disgregación del comprimido. En cambio, las limitadas propiedades de hinchamiento del almidón de patata y los almidones reticulados no son suficientes para eliminar el efecto de la película hidrofóbica, produciendo comprimidos con tiempos de disgregación largos.

Selmeczi y Kedvessy (1968) encuentran que el dióxido de sílice coloidal hidrofílico disminuye el tiempo de disgregación, mientras que el dióxido de sílice coloidal hidrofóbico incrementa dicho tiempo. El talco y el estearato magnésico aumentan el tiempo de disgregación por impedir la penetración del agua en los comprimidos (*Webster, 1958*).

Jaminet y Hazée (1966) estudian comprimidos de placebo, antipirina y fenobarbital con ésteres de glicerilo de los ácidos palmítico y esteárico como lubricantes. Cuando los lubricantes se usan sin almidón de patata, el tiempo de disgregación aumenta marcadamente. El almidón de patata reduce el tiempo de disgregación a unos niveles más bajos que cuando se usa una cantidad equivalente de estearato magnésico en lugar de los ésteres.

Kwan y col. (1957) encuentran que los lubricantes afectan el tiempo de disgregación de los comprimidos de lactosa-almidón, sugiriendo que el efecto lubricante podría ser debido a la hidrofobicidad de los materiales. Estos autores señalan que el talco afecta al tiempo de disgregación menos que el aceite mineral, ácido esteárico y estearato cálcico.

Efecto de los tensioactivos

No existe acuerdo sobre el efecto de los tensioactivos en la disgregación de los comprimidos, ya que unas veces disminuyen el tiempo de disgregación (*Borzunov y Shevchenko, 1969; Awe y Gelbrecht, 1956; Webster, 1958; Borzunov y col., 1965; Chodkowska-Granicka y Krowczynski, 1968; Cooper y Brecht, 1957; Smilek y col., 1955; Burda y col., 1967*), y otras lo incrementan (*Webster, 1958; Safulin y col., 1962; Granberg y Benton, 1949; Matsumaru, 1959a y b; Duchene y col., 1970; Chodkowska-Granicka y Krowczynski, 1968; Cooper y Brecht, 1957; Roland, 1967; Fuchs y col., 1970*). Incluso un mismo tensioactivo puede presentar distinto efecto; por ejemplo, el lauril sulfato sódico incrementa la absorción de agua por el almidón, aunque tiene un variable efecto en los comprimidos (*Webster, 1958; Chodkowska-Granicka y Krowczynski, 1968*).

Los tensioactivos son solamente efectivos dentro de ciertos rangos de concentración (*El-Khalek y El-Kader, 1964; Chodkowska y Chwialkowska, 1966*), ya que al fundir, debido a su naturaleza cerosa, dificultan la formación de capilares o hacen inicialmente al comprimido hidrofóbico. Los tensioactivos se recomiendan para disminuir la hidrofobicidad de los fármacos (*Awe y Gelbrecht, 1956; Ritschel y Rahman, 1964*), porque cuanto más hidrofóbico es el comprimido mayor es el tiempo de disgregación (*Duchene y col., 1970*).

Aoki y Fukuda (Lowenthal, 1972) señalan que el tiempo de disgregación de granulados de fármacos solubles en agua no parece mejorar por la adición de tensioactivos no iónicos durante la formulación; sin embargo, se observa un efecto positivo cuando los granulados se hacen con fármacos ligeramente solubles, al incrementarse la velocidad de penetración de agua. En este sentido,

Westerberg y Nystrom (1993), estudian el efecto de la adición de un tensioactivo aniónico (sodio dodecil sulfato) y un disgregante (Ac-Di-Sol[®]) sobre la velocidad de disolución de mezclas de un fármaco ligeramente soluble (oxazepam) y manitol. El tensioactivo mejora la humectación y desaglomeración del fármaco hidrofóbico y, por consiguiente, incrementa el área de exposición al medio de disolución. Por su parte, el disgregante incrementa la velocidad de disolución al ayudar a la disgregación del manitol.

De lo expuesto anteriormente podemos concluir que el proceso de compresión y los distintos componentes de una fórmula de comprimidos tienen profundos efectos en el tiempo de disgregación.

No existe evidencia definitiva de que el tiempo y el método de adición del disgregante tengan un efecto importante.

Un comprimido con un diluyente soluble en líquidos acuosos y con pequeña cantidad de fármaco podría romperse tan rápidamente que no sería necesario un disgregante. Hay alguna evidencia de que los disgregantes son más efectivos con los materiales insolubles en agua. Las características de compresibilidad de las sustancias activas y de los diluyentes pueden afectar al tiempo de disgregación. Por ejemplo, comprimidos hechos de sustancias pobremente compresibles se rompen más rápidamente. El almidón es pobremente compresible y podría provocar la ruptura de la estructura del comprimido. Por el contrario, las sustancias que se ablandan o funden bajo presión podrían presentar problemas en la disgregación.

El aglutinante del comprimido también juega un papel importante en el curso de la

disgregación, ya que puede producir una barrera tipo gelosa alrededor del comprimido. La adhesión de los comprimidos a partes de los aparatos de disgregación es indicativo de este fenómeno.

El lubricante podría hacer que los comprimidos fueran más hidrofóbicos, causando en ellos una inicial repulsión a los líquidos de disgregación. Incluso algunos de los lubricantes solubles en agua son cerosos y disuelven lentamente.

El efecto de los tensioactivos varía ampliamente dependiendo de los ingredientes, de los tensioactivos y su concentración, y de la presión. Algunos tensioactivos tienen una consistencia cerosa y disuelven lentamente, por lo que podría producirse un retraso en el efecto disgregante, debido a una disminución en la tensión superficial.

En resumen, la disgregación de comprimidos, excepto para las formulaciones más simples, es un fenómeno complejo que depende de las interacciones entre todas las variables de formulación y proceso, por lo que es difícil la generalización.

Efecto de la edad

Para determinar el efecto del almacenamiento, numerosos autores estudian comprimidos de varias composiciones, almacenados bajo distintas concentraciones de temperatura y humedad relativa. En general, se señalan aumentos en los tiempos de disgregación (*Patel y Pancholi, 1964; Patel y Chikhliya, 1963; Duvall y col., 1965*), si bien en algunos casos no se cita ningún efecto aparente

(Borzunov y Shevchenko, 1969). Otros, por el contrario, hallan un efecto variable debido a las condiciones de almacenamiento (Patel y Patel, 1966; Bergman y Bandelin, 1965; Eatherton y col., 1955).

Alam y Parrott (1971) prueban comprimidos de 50 mg de hidroclorotiazida hechos con lactosa como excipiente. A 80°C no hay cambios en los tiempos de disgregación para los aglutinantes polivinilpirrolidona y almidón. La acacia causa aumentos en los tiempos de disgregación y disolución a temperatura ambiente y a temperatura elevada. El almidón no causa cambios a temperatura ambiente o elevada y la polivinilpirrolidona sólo da un ligero aumento en el tiempo de disolución después de un año a temperatura ambiente.

Gordon y col. (1993b) investigan el efecto del almacenamiento sobre la eficacia de tres superdisgregantes: croscarmelosa sódica, crospovidona y sodio almidón glicolato. Los resultados del estudio sugieren que el almacenamiento de los comprimidos a 37 °C y un 80% de humedad relativa afecta adversamente la eficacia de los superdisgregantes en comprimidos elaborados por granulación húmeda. Croscarmelosa sódica es el disgregante que se ve más afectado.

También se observa un aumento en el tiempo de disgregación tras el almacenamiento bajo condiciones de humedad relativa del 100% en las formulaciones analizadas por Graf y col (1982). Estos autores consideran que los comprimidos que contienen disgregantes se rompen rápidamente en agua por aplicación de una tensión. Si se exponen al vapor de agua, la tensión se acumula lentamente y el comprimido absorbe parte de esa tensión, con lo que pierden algo de su capacidad de absorción e hinchamiento y, en consecuencia, el tiempo de disgregación aumenta. Por ello, los comprimidos que contienen disgregantes en los que el hinchamiento es un mecanismo importante, se

ven muy afectados por la humedad.

En definitiva, y dado que las condiciones de almacenamiento pueden afectar a la resistencia a la rotura, tiempo de disgregación..., una adecuada conservación es de suprema importancia cuando se usa un disgregante en la formulación de comprimidos.

OBJETIVOS

La lectura de las páginas anteriores pone de manifiesto la problemática en el uso de unos excipientes que, tan frecuentemente, deben ser incluidos en la formulación de unos comprimidos, para asegurar que, una vez ingresados éstos en el organismo, el p.a. pueda ser liberado de su forma de dosificación.

En este sentido, y teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios en este campo se han realizado en comprimidos por granulación húmeda, hemos querido, dentro de la línea de investigación de nuestro grupo, iniciar el estudio de los factores que influyen en el proceso de disgregación de comprimidos obtenidos por compresión directa, método más moderno y actual por todas las ventajas que su uso conlleva.

Por otra parte, y teniendo en cuenta la influencia de las características del disgregante en el proceso y el hecho de que no existe un disgregante universal, hemos elegido, en base a los estudios de *Visavarungroj y Remon (1990)*, *Bhargava y col. (1991)* y *Velasco y col. (1994)*, la croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®) como disgregante de nuestros comprimidos.

Podemos pues centrar en los siguientes, los objetivos de esta investigación:

1.- Estudiar el efecto resultante de la concentración del disgregante en el intervalo 0-10% sobre una formulación, por compresión directa, de tanato de albúmina (fármaco que requiere

de este excipiente para su correcta disgregación).

2.- Estudiar el efecto de la presión aplicada en el intervalo 100-300 MPa para la obtención de comprimidos de las formulaciones antes citadas.

3.- A partir de los resultados obtenidos y después de un tratamiento estadístico, elegir la formulación y condiciones óptimas que aseguren una correcta disgregación de nuestros comprimidos.

MATERIAL

En el esquema siguiente se recogen los nombres, composición, distribuidor y número de lote de los materiales seleccionados para la elaboración de nuestros comprimidos:

NOMBRE	COMPOSICIÓN	DISTRIBUIDOR	LOTE
Mingtai M102®	Celulosa microcristalina	ISISA España	70821
Ac-di-Sol®	Croscarmelosa sódica, NF	ISISA España	5010
Estearina®L2SH	Ácido esteárico	José Escuder España	106
Syloid®	Sílice coloidal	GRACE Alemania	AI-1
----	Tanato de albúmina	Kirsch Pharma España	63.059

MÉTODOS

La metodología que se sigue es la que se utiliza habitualmente en todo proceso industrial de fabricación de comprimidos.

Primero se abordan las características reológicas del principio activo. En función de estos resultados y con la experiencia de nuestro grupo de investigación en excipientes de compresión directa, se seleccionan los demás componentes de la formulación.

La estructura del estudio corresponde a la de un diseño factorial para dos variables -presión aplicada (P) y porcentaje de disgregante (D)- a tres niveles cada una de ellas (*Cochram y Cox, 1978*), resultando, pues, nueve mezclas diferentes.

Después se realizan los diferentes lotes de comprimidos y finalmente, sus correspondientes ensayos, recogidos en las Farmacopeas.

Pruebas reológicas y granulométricas.

1.- Granulometría.

Las medidas de distribución de tamaño de partícula se obtienen dispersando las muestras por ultrasonido en medio acuoso mediante el dispositivo Counter-Coulter LS 100 (Coulter, NY USA). Se hacen sucesivos barridos con el haz de láser hasta que se consigue una dispersión en los datos inferior al 1%. El análisis de los resultados se lleva a cabo mediante el programa de ordenador suministrado con el equipo.

2.- Densidad real.

Se utiliza un picnómetro de helio (Stereopicnometer SP4-3 Quantachrome, Quantachrome, Syosset NY USA), pesando previamente la muestra y calculando el volumen de polvo mediante la

fórmula:

$$V_P = V_C + \left(\frac{V_A}{1 - (P_2/P_3)} \right)$$

donde: P_2 = Presión después de presurizar celda.

P_3 = Presión leída después de añadir V_A .

V_C = Volumen de la celda portamuestras.

V_A = Volumen añadido por recipiente interno.

V_P = Volumen de polvo.

Con el peso de la muestra y el volumen de polvo se obtiene la densidad real.

3.- Ángulo de reposo estático.

Se determina el radio y la altura que mide el cono del polvo formado, tras dejar caer sobre un papel milimetrado 10 g de polvo colocado en un embudo de 7.9 cm de diámetro superior y 0.6 cm de diámetro inferior, situado a 2 cm de altura. Se calcula el valor medio de seis determinaciones (*Train, 1958*).

4.- Ensayo de apelmazamiento.

Se colocan 100 gramos del polvo en una probeta y se determina el volumen que ocupa (V_0). Posteriormente se determina el volumen tras 10 y 500 vibraciones o sacudidas que darán los valores de V_{10} y V_{500} , respectivamente (*Devise y col., 1975*). Se calcula el valor medio de diez

determinaciones.

Con estos parámetros tendremos una de las medidas indirectas de flujo de sólidos pulverulentos. Numerosos autores (*Mendes, 1980; Delacourte-Thibaut y col., 1982; Guyot, 1978; Goldberg, 1973; Aoki y col., 1967; Schulze, 1968; Traisnel, 1971; Casahoursat, 1977*) señalan que las propiedades de deslizamiento de un polvo serán tanto mejores cuanto más elevada sea la velocidad de apelmazamiento, es decir, cuanto más pequeño sea el valor $V_{10}-V_{500}$.

Otro de los parámetros de medida indirecta de flujo es el Índice de Haussner, calculado mediante las densidades antes y después del apelmazamiento, y que examina las fricciones interparticulares. Si en un polvo en reposo hay pocos espacios interparticulares vacíos, sus partículas podrán deslizarse unas sobre otras y ese polvo fluirá regularmente. Por tanto, si la diferencia entre las densidades antes y después del apelmazamiento es mínima, será porque el reagrupamiento de las partículas es bueno y esto se traducirá en un Índice de Haussner próximo a 1 (*Neuman, 1967; Muñoz-Ruiz y col., 1992b*).

El último parámetro que orienta sobre la aptitud de un polvo para fluir es el porcentaje de compresibilidad (%C), definido por *Carr* (1965). Cuanto más alto es el valor de %C, es decir, son necesarios más golpes para alcanzar un buen empaquetamiento de las partículas, más cohesivo es el polvo y peor flujo presentará.

5.- Velocidad de flujo.

Se determina la capacidad de flujo en forma de embudo (*Muñoz-Ruiz y col., 1993b*),

utilizando un embudo de cristal con un cono cuyas paredes forman un ángulo de 60° con la vertical (*Muñoz-Ruiz y col., 1993a*). Este tipo de flujo ocurre cuando las partículas del sólido se desprenden de la superficie y descargan a través del canal que se forma.

Otro flujo a estudiar es el flujo másico, determinado empleando un cilindro como recipiente y llenándolo en cantidad suficiente para conseguir una columna de polvo que sobrepase 2.5 veces el diámetro interior (*Muñoz-Ruiz y col., 1993a; Danish y Parrot, 1971*). En este tipo de flujo, las partículas se mueven siempre hacia el orificio de salida desde dondequiera que se encuentren, siendo el comportamiento ideal de flujo.

El estudio de esta velocidad de flujo se efectúa mediante un sistema que constituye una patente de aplicación de nuestro grupo de investigación (*Muñoz-Ruiz y Jiménez-Castellanos, 1991*) y permite la obtención de parámetros característicos del material estudiado y de su mecanismo de flujo (*Muñoz-Ruiz y Jiménez-Castellanos, 1993a*).

Caracterización microestructural: Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Se realizan termogramas de los distintos componentes por separado (tanato de albúmina, Mingtai® M102 y Ac-Di-Sol®). También se preparan dos tipos de muestras de las mezclas principio activo-excipiente, en proporción 1:1 y en una proporción similar a la que iría en la formulación, las cuales se analizan a temperatura ambiente y tras tres semanas de almacenamiento a 50°C.

Los estudios se llevan a cabo en un Calorímetro Diferencial de Barrido Perkin Elmer DSC-7, en el que se disponen muestras de entre 9 y 11 mg de peso. Las condiciones empleadas en los análisis

son las siguientes:

- Cápsulas: Aluminio.
- Atmósfera: Nitrógeno como gas de purga.
- Temperatura inicial: 30°C.
- Temperatura final: 250°C.
- Velocidad de calentamiento: 20°C/min.
- Número de replicados: dos.

Diseño experimental y tratamiento estadístico: ANOVA

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se lleva a cabo a través de los correspondientes análisis de la varianza (*Cochran y Cox, 1978*) derivados del diseño experimental seleccionado.

Al disponer de tres niveles igualmente espaciados para las variables presión aplicada y porcentaje de disgregante, se han desglosado sus efectos en los componentes lineal y cuadrático, así como en sus interacciones.

Dado el gran número de términos que resultan significativos, y con el fin de simplificar la interpretación de los resultados, hemos utilizado un programa de regresión lineal múltiple secuencial (*Dixon, 1983*) que permite seleccionar entre los términos que resultan significativos en el análisis de la varianza, aquellos que contribuyen en mayor medida a explicar y predecir los comportamientos observados. Las ecuaciones obtenidas mediante el empleo de esta técnica estadística sirven de base

para la construcción de las correspondientes superficies de respuesta.

Elaboración de comprimidos

La composición de la formulación es la siguiente: tanato de albúmina como principio activo, Ac-Di-Sol® como disgregante, Syloil® como deslizante, ácido esteárico como lubricante y Mingtai® M102 como diluyente, en cantidad suficiente para un peso final de 400 mg por comprimido. De disgregante se eligen tres concentraciones (0%, 5% y 10%) que constituyen las formulaciones A, B y C, respectivamente. Principio activo, disgregante y diluyente se mezclan durante quince minutos en una mezcladora biconica RETSCH (Alemania) a 48 revoluciones por minuto, añadiendo posteriormente el deslizante y el lubricante y continuando el mezclado durante cinco minutos más.

De cada una de las formulaciones se elaboran tres lotes de comprimidos en una máquina de comprimir excéntrica Bonals AMT300 (Bonals, Barcelona, España) a diferentes presiones (100, 200 y 300 Megapascales), en cantidad suficiente para efectuar los correspondientes ensayos de comprimidos.

Igualmente se elaboran comprimidos por alimentación manual con el fin de efectuar los correspondientes estudios de compresión. Todos estos comprimidos se elaboran en una máquina de comprimir excéntrica BONALS AMT300 instrumentalizada con galgas extensiométricas HBM YL6 conectadas a amplificadores dinámicos (NEC Sannei, Tokio, Japón) y transductores de desplazamiento inductivo (HBM Darmstadt, Alemania), a una velocidad de 30 comprimidos por

minuto, fijada por el motor de la máquina.

Tabla I.- Características diferenciales de cada una de las formulaciones objeto de estudio.

Formulación	Ac-Di-Sol® (%)	P de compresión (MPa)
A ₁	0	100
A ₂	0	200
A ₃	0	300
B ₁	5	100
B ₂	5	200
B ₃	5	300
C ₁	10	100
C ₂	10	200
C ₃	10	300

Ensayos de comprimidos

1.- Ensayo de uniformidad de peso (*Farmacopea Europea II Ed., 1988*).

Se realiza determinando el peso medio de 20 unidades escogidas al azar. Según *Farmacopea Europea II Ed.*, no más de dos unidades se pueden desviar del peso medio en un porcentaje mayor del 5% para comprimidos de peso superior a 250 mg. También se determina el coeficiente de variación de peso y la desviación estándar.

Se utiliza balanza analítica de precisión METTLER AE 50 (Mettler, Greifensee, Suiza), con

sensibilidad de 0.1 mg.

2.- Ensayo de friabilidad.

Se toman 10 comprimidos exactamente pesados y se colocan en el friabilómetro ERWEKA TA (Erweka, Heusenstamm, Alemania) durante 4 minutos (a 100 r.p.m.). Posteriormente se vuelven a pesar, calculándose la friabilidad expresada en tanto por ciento según la fórmula:

$$\% F = \left[\frac{\text{Peso}_{\text{inicial}} - \text{Peso}_{\text{final}}}{\text{Peso}_{\text{inicial}}} \right] * 100$$

3.- Ensayo de espesor.

Se determina el espesor medio de 10 comprimidos, con ayuda de un micrómetro MITUTOYO MDC-M293 (Mitutoyo, Tokio, Japón) con una precisión de 0.001 mm.

4.- Ensayo de resistencia a la rotura.

Se determina el valor medio de la resistencia a la rotura de 6 comprimidos usando un durómetro SCHLEUNINGER-2E (Schleuninger, Greifensee, Suiza).

5.- Ensayo de disgregación.

Se utiliza un aparato ERWEKA ZT3, siguiendo el método propuesto por *Farmacopea Europea II edición (1988)*. En cada uno de los seis tubos del dispositivo se introduce un comprimido.

Se sitúa el conjunto en un vaso de precipitado conteniendo 900 mL de HCl 0.1 N ó agua destilada, a una temperatura de 37° C y se hace funcionar el aparato. La disgregación se considera terminada cuando:

- a) no queda residuo sobre la rejilla
- b) si queda residuo, éste está constituido únicamente por una masa blanda, nunca un núcleo palpable y no impregnado.

Se realiza el ensayo sin discos introducidos en los seis tubos, midiendo el tiempo que los comprimidos tardan en disgregar.

6.- Porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio.

Con el fin de definir la estructura porosa de los comprimidos, se llevan a cabo estudios de porosimetría por intrusión de mercurio utilizando un equipo Quantachrome Autoscan 33. Los ensayos se realizan bajo las siguientes condiciones:

- Portamuestras: Penetrómetro capilar de 3 cm³ de volumen.
- Volumen aproximado ocupado por la muestra: 30%.
- Intervalo de presiones: 0.6-33000 psi.
- Número de replicados: dos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con los objetivos indicados, este trabajo se ha dirigido al estudio tanto de la incorporación de distintas concentraciones de uno de los disgregantes más actuales (Ac-Di-Sol®) como de la aplicación de distintas presiones sobre formulaciones de tanato de albúmina para compresión directa. Para ello, se ha procedido a evaluar el efecto de estas variables sobre las propiedades reológicas, mecánicas, microestructurales y de disgregación de los comprimidos elaborados.

La selección del disgregante se hace atendiendo a distintas publicaciones que señalan al Ac-Di-Sol® como uno de los superdisgregantes actuales de mayor eficacia.

Así, *Visavarungroj y Remon (1990)* estudian la eficacia disgregante de varios tipos de almidón-reticulado y almidón reticulado-pregelatinizado en relación al almidón de patata y a los superdisgregantes Ac-Di-Sol®, Explotab® y Polyplasdone® XL.

Después de analizar el tamaño de partícula, poder de hinchamiento de los gránulos así como la influencia de la concentración de disgregante, resistencia a la rotura de los comprimidos y aditivos, estos autores concluyen que los almidones reticulados presentan las mismas propiedades de disgregación que el almidón de patata (bajo poder de hinchamiento y, por tanto, pobres características disgregantes). Los comprimidos que contienen almidón pre-gelatinizado muestran tiempos de disgregación mayores que los formulados con almidones reticulados pre-gelatinizados. Por último, los superdisgregantes muestran mejores propiedades de disgregación que todos los almidones investigados.

También *Bhargava y col. (1991)* llevan a cabo un estudio con el propósito de evaluar Smecta® como disgregante y comparar sus propiedades con almidón STA-RX® 1500, Ac-Di-Sol®, Polyplasdone® XL y Veegum®. Smecta® se comporta como un buen disgregante en comprimidos hechos tanto por compresión directa como por granulación húmeda y no afecta adversamente a la compresibilidad ni a la friabilidad de los comprimidos. Es superior a Veegum® en comprimidos elaborados por cualquier método, pero sus propiedades disgregantes son inferiores a Ac-Di-Sol® y Polyplasdone® XL. Con respecto al almidón STA-RX® 1500, muestra propiedades disgregantes ligeramente superiores en comprimidos elaborados por granulación húmeda, pero no en los obtenidos por compresión directa.

Una vez seleccionado el disgregante, se procede, en la primera fase del estudio, a la caracterización, mediante las pruebas reológicas y granulométricas pertinentes, de los productos utilizados así como de las mezclas resultantes.

Pruebas reológicas y granulométricas

- Granulometría

En la Figura 1 (pág. 48) se muestra la distribución granulométrica del principio activo, donde se puede observar una distribución leptocúrtica con sesgo a la izquierda, como muestran los coeficientes de Kurtosis y de asimetría (*Staniforth, 1988*).

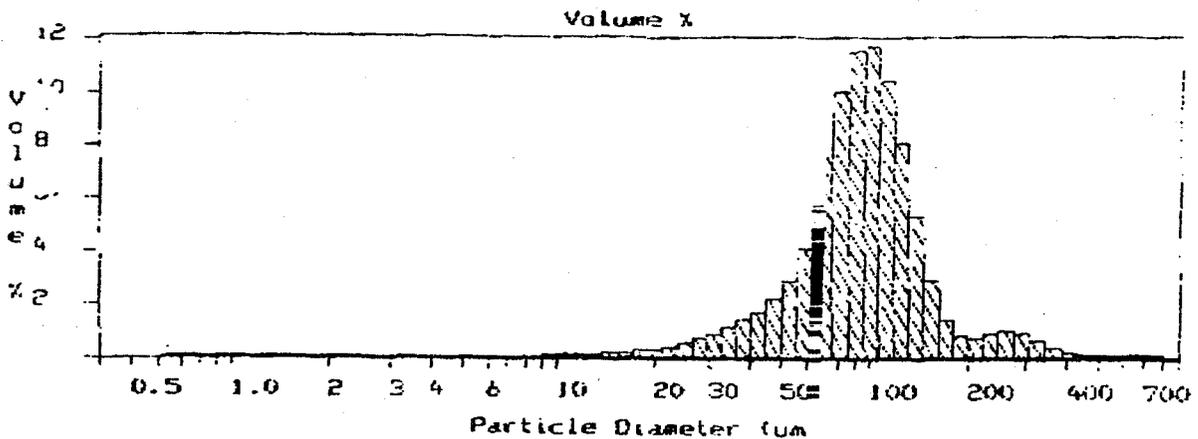


Fig. 1.- Distribución granulométrica del tanato de albúmina.

Coefficiente de Kurtosis = 11.5 Leptocúrtica
 Coeficiente de asimetría = -2.05 Izquierda

Dentro de los diluyentes para compresión directa estudiados por nuestro Grupo de Investigación: celulosas (*Muñoz-Ruiz y col., 1994b*), fosfatos (*Muñoz-Ruiz y col., 1992a; Muñoz-Ruiz y col., 1994a*), almidones (*Monedero y col., 1994b*), lactosas (*Monedero y col., 1994a; Muñoz-Ruiz y col., 1993c*) y maltodextrinas (*Muñoz-Ruiz y col., 1993d; Velasco y col., 1995*), se elige, tras numerosos ensayos, el grupo de las celulosas por presentar buenas características para la compresión, teniendo en cuenta el alto porcentaje de p.a. (alrededor del 70%), de difícil compactación, y el bajo porcentaje de diluyente de la formulación.

Dado que el mezclado constituye una etapa clave en el proceso de elaboración de comprimidos por compresión directa, y basándonos, por otra parte, en el hecho conocido (*Artalejo-Ortega y col., 1992*) de que este mezclado será tanto más eficaz cuanto más homogéneo sea el tamaño de partícula, se elige la celulosa microcristalina Mingtai® M102 como diluyente de nuestra

formulación al presentar, como se ve en la Figura 2a (pág. 49), comparativamente con el Mingtai® M101 (Fig. 2b, pág. 49), una distribución granulométrica más semejante a la del tanato de albúmina, también leptocúrtica y con sesgo a la izquierda.

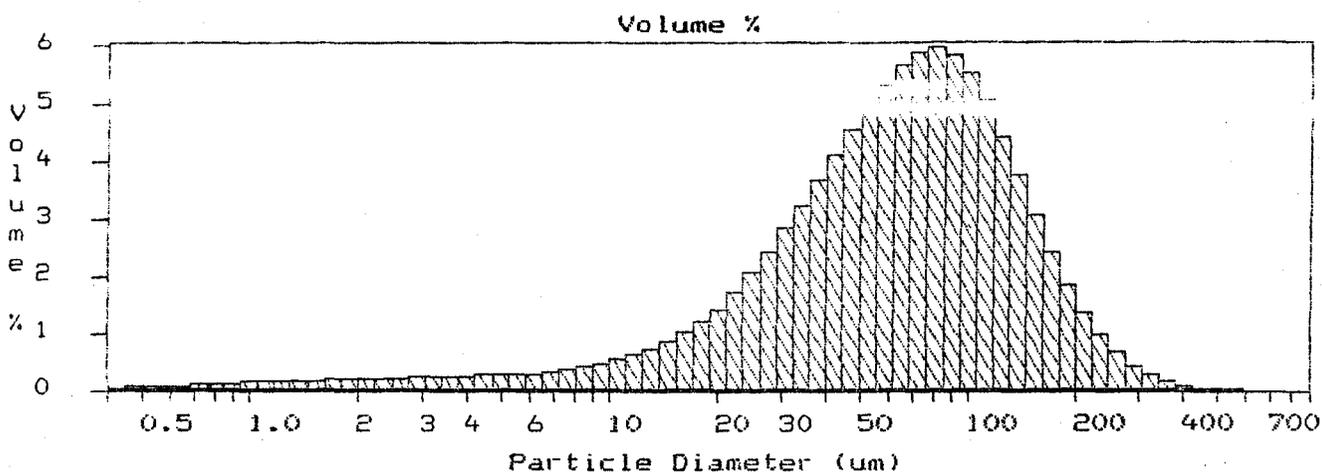


Fig. 2a.- Distribución granulométrica del Mingtai® M102

Coefficiente de Kurtosis = 3.681 Leptocúrtica
 Coeficiente de asimetría = -1.550 Izquierda

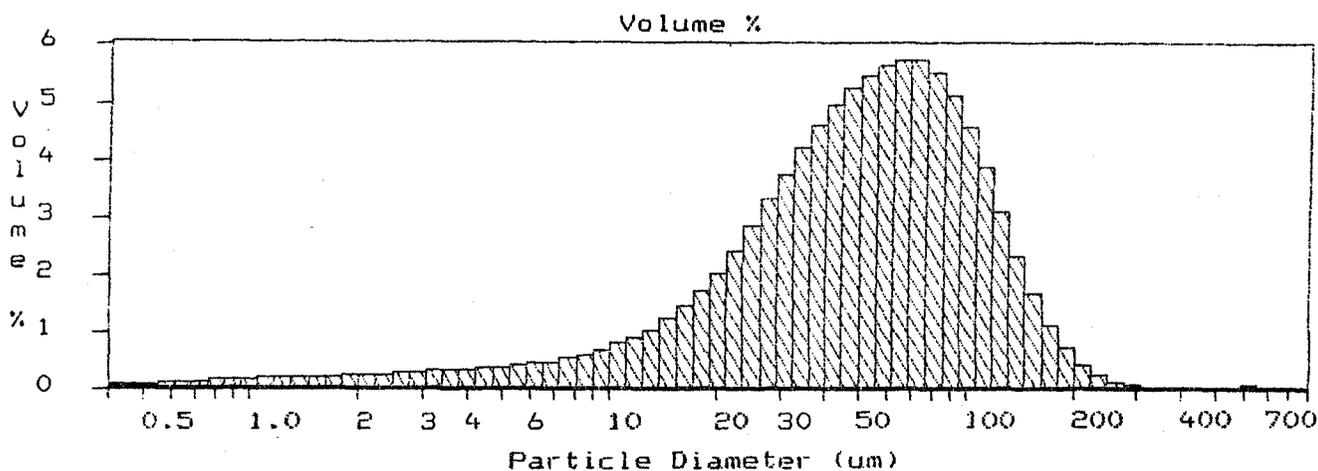


Fig. 2b.- Distribución granulométrica del Mingtai® M101

Coefficiente de Kurtosis = 3.119 Leptocúrtica
 Coeficiente de asimetría = -1.456 Izquierda

- Flujo

Aunque se realiza el ensayo de velocidad de flujo tanto para el tanato de albúmina como para el Mingtai® M102, no se recogen resultados como consecuencia de la falta de flujo de ambas sustancias. Esta falta de fluidez también se puede observar en la Tabla II (pág. 50), donde los parámetros de medida indirecta del flujo ($V_{10}-V_{500}$, I.H. y % C) son desfavorables (Haussner, 1972; Stamm, 1978). Estos resultados nos llevan a la necesidad de utilizar un deslizante, proponiéndose la utilización de Syloil®, por su fácil manipulación y disponibilidad, a la concentración habitual de 0.1%.

Tabla II.- Pruebas reológicas del principio activo (tanato de albúmina) y excipiente mayoritario (Mingtai® M102) de la formulación: Ángulo de reposo estático (θ); valores característicos medios de apelmazamiento (V_0 , d_0 , V_{500} , d_{500} , $V_{10} - V_{500}$); Índice de Haussner (IH); porcentaje de compresibilidad (%C); densidad real (d_{real}).

	θ	V_0	d_0	V_{500}	d_{500}	$V_{10}-V_{500}$	IH	%C	d_{real}
	(°)	(ml)	(g/cm ³)	(ml)	(g/cm ³)	(ml)			(g/cm ³)
Tanato	45.07	238.8	0.419	84	0.595	51	1.31	23.29	1.226
	(0.87)	(3.70)	(0.007)	(0.00)	(0.000)				(0.007)
M102*	51.94	268.6	0.372	190.7	0.524	44.1	1.41	18.79	1.451
	(1.03)	(6.9)	(0.069)	(3.8)	(0.038)				(0.004)

Tras la incorporación de Syloil®, y aunque sólo se ve mejorado el Índice de Haussner, que

pasa de 1.31 a 1.26 (ver Tablas II y III-Fórmula A, pág. 50, 51), no procedemos al incremento de la cantidad de deslizante hasta conocer los resultados del ensayo de uniformidad y coeficiente de variación de peso de los comprimidos elaborados con las mezclas. Esto está en consonancia con lo señalado por *Augsburger y col.* (1966) que afirman que la simple determinación del peso de los comprimidos permite conocer la capacidad de deslizamiento del polvo en el interior de la matriz de una máquina de comprimir.

Tabla III.- Pruebas reológicas de las distintas formulaciones elaboradas con tanato de albúmina, Mingtai® M102, Ac-Di-Sol®, Syloil® y ácido esteárico: A (0% disgregante), B (5% disgregante), C (10% disgregante).

	θ	V_0	d_0	V_{500}	d_{500}	$V_{10}-V_{500}$	IH	%C	d_{real}
	(°)	(ml)	(g/cm ³)	(ml)	(g/cm ³)	(ml)			(g/cm ³)
Fórmula	47.00	232.4	0.430	172.6	0.579	45.1	1.26	20.72	1.188
A	(1.32)	(3.5)	(0.006)	(1.1)	(0.003)				(0.142)
Fórmula	46.51(230.7	0.433	169.3	0.590	46.5	1.27	21.5	1.249
B	1.81)	(2.7)	(0.005)	(1.1)	(0.004)				(0.022)
Fórmula	48.58(228.3	0.438	168.0	0.595	45.7	1.27	21.3	1.511
C	1.77)	(4.3)	(0.008)	(2.0)	(0.007)				(0.060)

Como se observa en la Tabla III (pág. 51), la adición de un nuevo componente, el disgregante Ac-Di-Sol®, a la formulación tampoco mejora las propiedades de fluidez, según los métodos directos

e indirectos, a ninguna de las concentraciones ensayadas (5 y 10%).

La elección de estas concentraciones no es arbitraria, sino que se escogen en base a estudios previos y según los datos técnicos para este disgregante.

La estimación de la proporción adecuada de disgregante tiene especial interés, ya que la efectividad del mismo depende no sólo de su naturaleza y estructura química sino también de sus características físicas y del procedimiento seguido en la elaboración de los comprimidos. A pesar de ello, los estudios publicados hasta ahora muestran que no existe uniformidad en cuanto al efecto del porcentaje de disgregante sobre el tiempo de disgregación y otros parámetros galénicos de los comprimidos tales como friabilidad, resistencia a la rotura... Así, aunque lo más frecuente es que el tiempo de disgregación disminuya conforme aumenta la concentración de disgregante (*Feinstein y Bartilucci, 1966; Kolarski y Krowczynski, 1970a; Webster, 1958; Eatherton y col, 1955*), ocasionalmente puede no notarse el efecto de la concentración (*Roland, 1967*) o incluso puede observarse un incremento del tiempo de disgregación con el aumento en la concentración de disgregante (*Zabaria y col., 1966; Eatherton y col., 1955*).

Rudnic y col. (1985), estudiando comprimidos polivitamínicos a base de Emcompress®, comprueban que, al aumentar la proporción de Polyplasdone® XL hasta un 20%, disminuye progresivamente el tiempo de disgregación, pero se produce, al mismo tiempo, un empeoramiento de las propiedades de flujo, un descenso en la resistencia a la rotura y un aumento en la friabilidad de los comprimidos. Estos resultados llevan a los autores a proponer como nivel óptimo de utilización de este tipo de disgregantes el intervalo 1-5%.

Otros estudios realizados con Explotab®, Ac-Di-Sol®, CLD®, Amberlite® IRP-88 (*Rudnic y*

col., 1981 y 1982; Sakr y Sidhom, 1988; Fenyvesi y col, 1991; Fassih, 1989)) proponen concentraciones entre 0.25-2% como las más idóneas a la hora de conseguir un descenso significativo del tiempo de disgregación sin que se modifiquen las características de flujo ni la resistencia a la rotura o friabilidad de los comprimidos.

Siguiendo en esta línea, consideramos interesante evaluar la adición de un 0, 5 y 10% de Ac-Di-Sol® con el fin de poder efectuar un adecuado diseño experimental.

- Densidad real

No podemos sacar conclusiones en relación a la densidad apelmazada (d_{500}) y la densidad real (ver Tablas II y III, págs. 50, 51), ya que mientras que un polvo solamente posee una única densidad real, puede tener diferentes densidades apelmazadas dependiendo de la forma en la cual se empaqueten las partículas y de la porosidad del lecho de polvo (Staniforth, 1988).

Caracterización microestructural: Calorimetría diferencial de barrido

Una vez seleccionados los componentes mayoritarios de nuestra formulación (Mingtai® M102, Ac-Di-Sol®) es preciso comprobar la no existencia de interacciones entre el fármaco y cada uno de ellos.

Aunque existen numerosos métodos para el estudio de estas interacciones (análisis térmico, refractancia difusa, y espectrofotometría de infrarrojos) (Botha y Lötter, 1990a), las técnicas de

análisis térmico constituyen los métodos de elección. Dentro de ellas, los autores (*Botha y Lötter, 1990a y b; Mura y col., 1995; van Dooren y Duphar, 1983; Hassan y col., 1995*) prefieren el uso de DSC (Calorimetría diferencial de barrido) frente al DTA (Análisis térmico diferencial) como método de screening, ya que permite una evaluación más rápida de posibles incompatibilidades entre los componentes de la formulación, a partir de la aparición, cambio o desaparición de picos y/o variaciones en la correspondiente entalpía.

Esta técnica constituye, por tanto, una valiosa herramienta en los primeros pasos de una formulación (*Botha y Lötter, 1990b*).

Es por ello que, con objeto de completar los estudios previos a la elaboración de los comprimidos, se recurre a la técnica de calorimetría diferencial de barrido para descartar posibles incompatibilidades entre el principio activo y los dos excipientes mayoritarios (M102 y Ac-Di-Sol®).

Las Figuras 3a, 3b y 3c (págs. 55, 56) recogen los termogramas correspondientes al tanato de albúmina y los excipientes por separado, en muestras directas y tras tres semanas de almacenamiento a 50°C. El pico grande centrado sobre 100°C que aparece en todos los barridos corresponde al agua de las muestras que, como se puede comprobar, disminuye algo tras el almacenamiento (*Botha y Lötter, 1990a y b*).

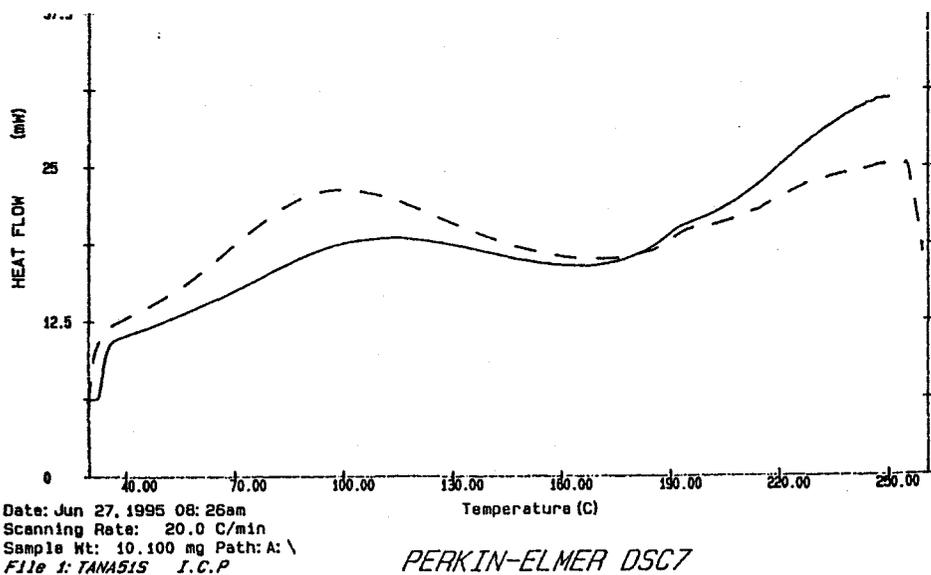


Fig. 3a.- Termograma correspondiente al tanato de albúmina

---- Prueba directa
 ____ Prueba tras almacenamiento

Mientras el tanato presenta un pico característico sobre 195°C (Muestra 1=195.52; Muestra 2=195.30) no ocurre lo mismo con Ac-Di-Sol® y M102 en el intervalo de temperatura utilizado.

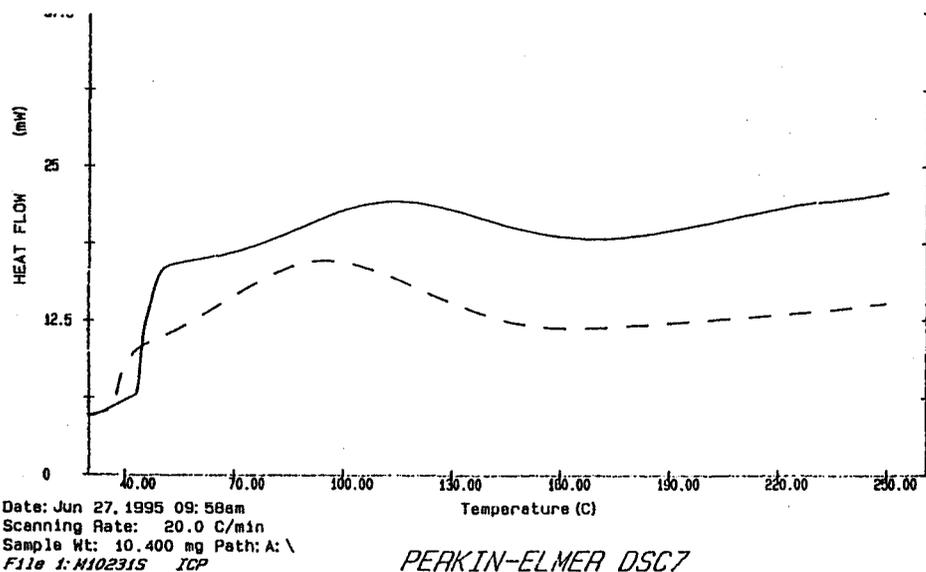


Fig. 3b.- Termograma correspondiente al Mingtai® M102

---- Prueba directa
 ____ Prueba tras almacenamiento

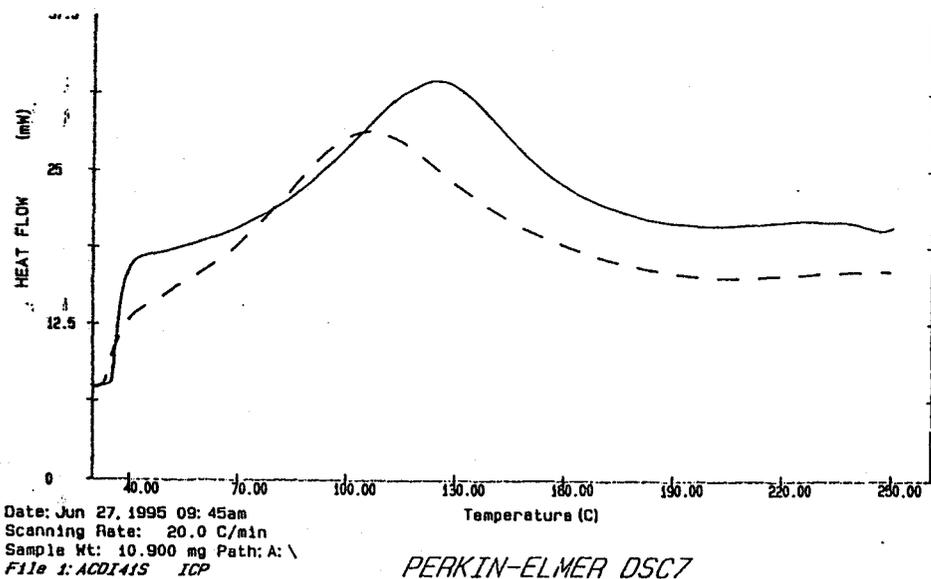


Fig. 3c.- Termograma correspondiente al Ac-Di-Sol®

---- Prueba directa
 ___ Prueba tras almacenamiento

Las Figuras 4a y 4b (pág. 57) recogen los termogramas correspondientes a las mezclas principio activo-diluyente y las Figuras 5a y 5b (pág. 58) los correspondientes a las mezclas principio activo-disgregante en los ensayos antes y después de tres semanas de almacenamiento a 50°C. En ellas se pueden observar las temperaturas a las que aparecen los picos característicos; sin embargo, no consideramos la inclusión del área de estos picos, ya que su pequeño tamaño induciría un error de cálculo matemático, superior a la información que nos podría proporcionar.

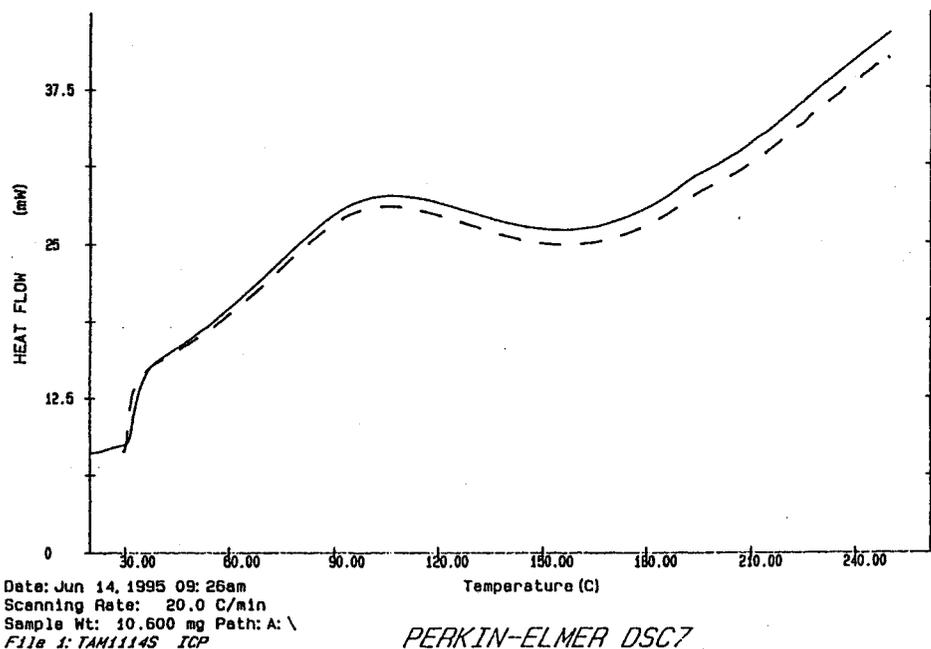


Fig. 4a.- Termograma correspondiente a la mezcla tanato:M102 (1:1)

---- Prueba directa
 — Prueba tras almacenamiento

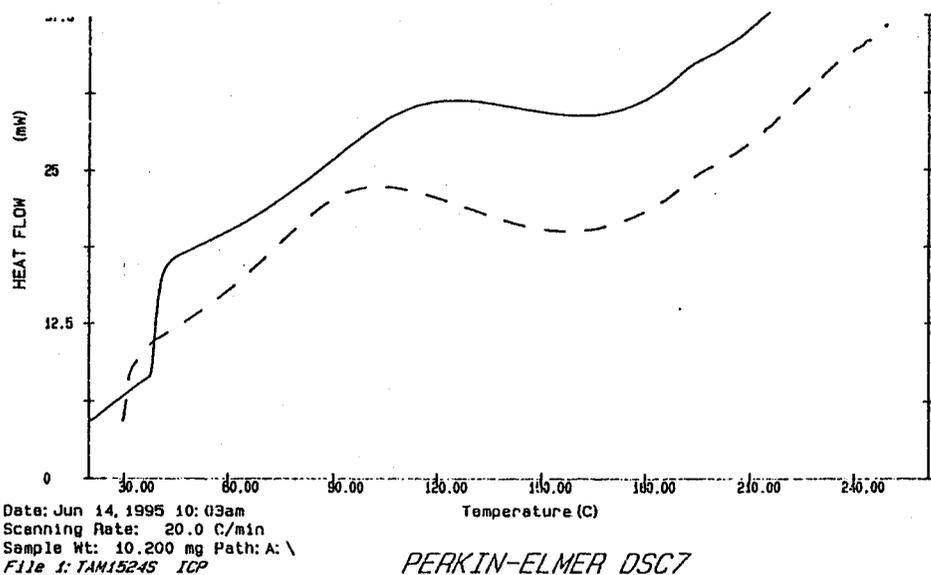
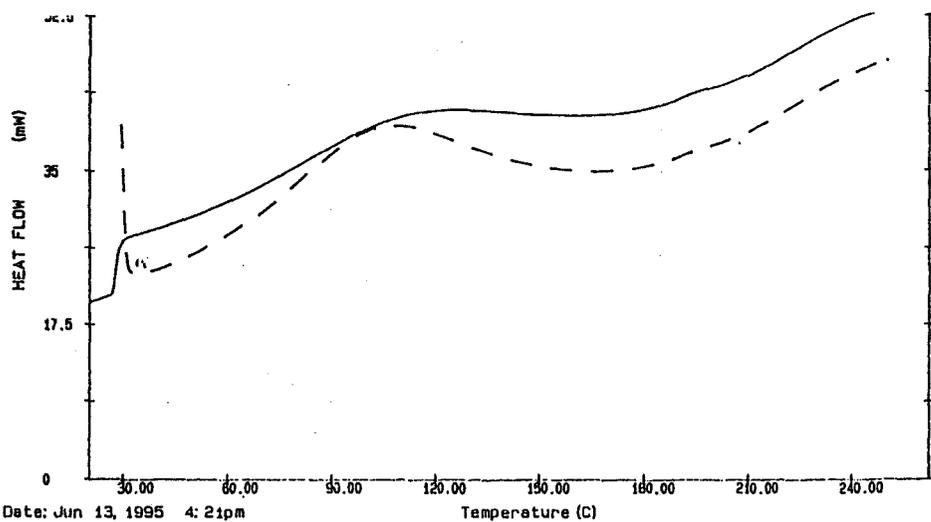


Fig. 4b.- Termograma correspondiente a la mezcla tanato:M102 (correspondiente a la formulación)

---- Prueba directa
 — Prueba tras almacenamiento

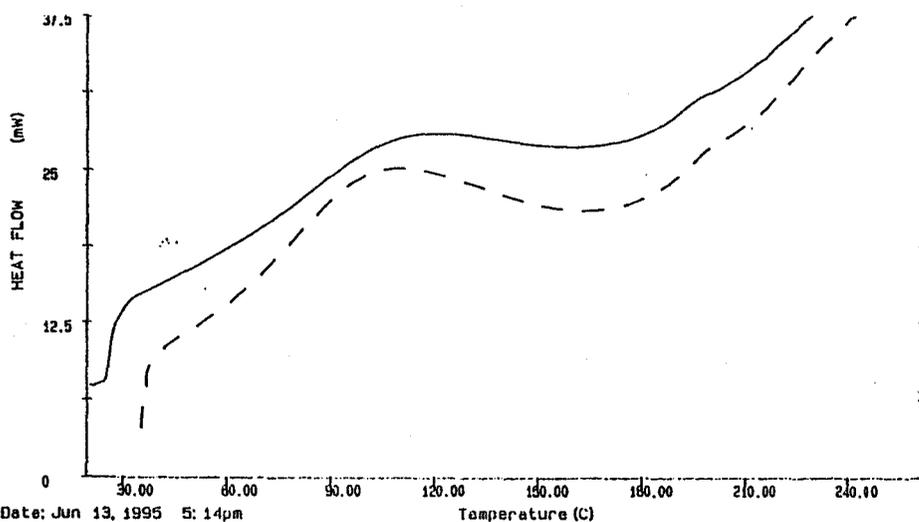


Date: Jun 13, 1995 4: 21pm
 Scanning Rate: 20.0 C/min
 Sample Wt: 9.900 mg Path: A:\
 File 1: TAAC1135 I.C.P

PERKIN-ELMER DSC7

Fig. 5a.- Termograma correspondiente a la mezcla tanato:Ac-Di-Sol® (1:1)

---- Prueba directa
 ___ Prueba tras almacenamiento



Date: Jun 13, 1995 5: 14pm
 Scanning Rate: 20.0 C/min
 Sample Wt: 9.900 mg Path: A:\
 File 1: TAAC9135 ICP

PERKIN-ELMER DSC7

Fig. 5b.- Termograma correspondiente a la mezcla tanato:Ac-Di-Sol® (correspondiente a la formulación)

---- Prueba directa
 ___ Prueba tras almacenamiento

Se podría decir, a la vista de los resultados obtenidos, que no hay incompatibilidad entre el tanato y los dos excipientes mayoritarios (Mingtai® M102 y Ac-Di-Sol®), a ninguna de las proporciones ensayadas (1:1 y la característica de la formulación), ya que la temperatura máxima y forma del pico del tanato no varía en las mezclas fármaco-excipiente, ni tras su almacenamiento.

Elaboración de comprimidos

En la Tabla IV (pág. 60) se recogen los parámetros más característicos del proceso de elaboración de comprimidos de las nueve mezclas ensayadas, utilizando una máquina de comprimir excéntrica instrumentada.

La significación de los distintos parámetros se ve reflejada en las tablas ANOVA que aparecen recogidas en un apéndice al final de este trabajo en la pág. 78.

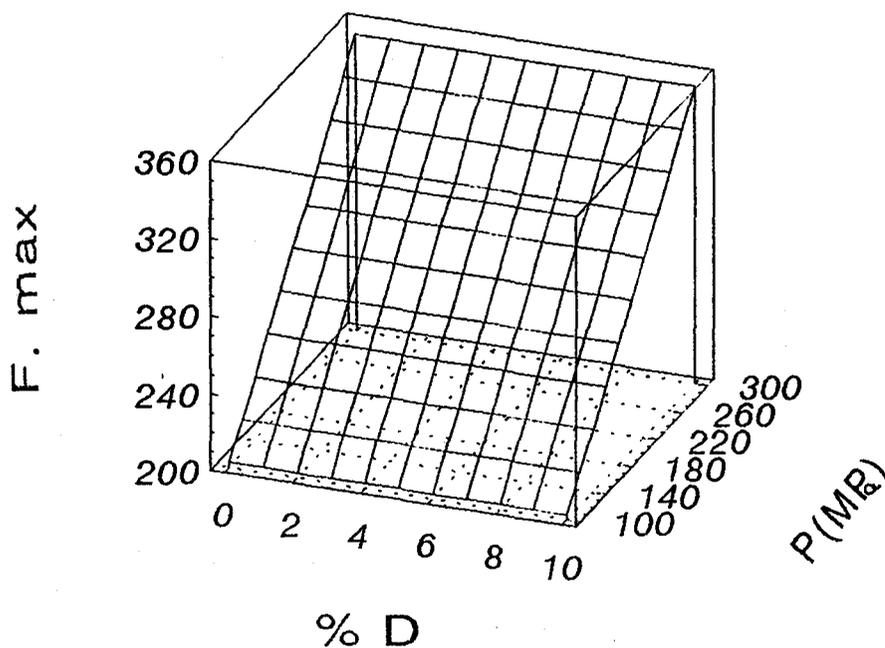
Tabla IV.- Parámetros de compresión característicos de las formulaciones ensayadas: Fuerza máxima de eyección (Fe), Trabajo neto aparente (W_{NA}), Coeficiente de lubricación (R) y Porcentaje de plasticidad (%P).

	Fe (N)	W_{NA} (J)	R	%P
Fórmula A ₁	211.788	8.380	0.891	85.482
P=100MP	(0.000)	(0.363)	(0.002)	(1.132)
Fórmula A ₂	282.374	13.174	0.863	82.538
P=200MP	(12.873)	(0.146)	(0.004)	(2.012)
Fórmula A ₃	341.820	15.299	0.888	72.129
P=300MP	(25.742)	(0.264)	(0.007)	(0.444)
Fórmula B ₁	104.042	9.346	0.934	86.912
P=100MP	(6.434)	(0.052)	(0.004)	(1.382)
Fórmula B ₂	282.374	15.305	0.898	88.530
P=200MP	(12.874)	(1.262)	(0.002)	(5.467)
Fórmula B ₃	416.137	16.990	0.903	72.169
P=300MP	(126.763)	(1.153)	(0.004)	(2.559)
Fórmula C ₁	243.367	8.343	0.859	87.254
P=100MP	(14.028)	(0.272)	(0.006)	(0.765)
Fórmula C ₂	364.118	14.565	0.853	82.156
P=200MP	(12.871)	(0.328)	(0.002)	(0.966)
Fórmula C ₃	252.650	17.901	0.881	71.836
P=300MP	(12.868)	(1.542)	(0.004)	(2.532)

*Fuerza máxima de eyección.

Se define como la fuerza máxima del punzón inferior durante la eyección del comprimido desde la matriz (*Bolhuis y col., 1980; Waring y col., 1987*).

Los resultados demuestran que todas las mezclas cumplen ampliamente los requisitos propuestos por *Bolhuis y Lerk (1973)*, que establecen que los valores de la fuerza de eyección deberán ser menores que 750 Newtons.



$$\text{FUERZA MÁXIMA DE EYECCIÓN (N)} = 127.16 + 0.75 P$$

$$r = 0.4307$$

Fig. 6.1.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro Fuerza máxima de eyección

Como se puede ver en la superficie de respuesta correspondiente a este parámetro (Fig. 6.1, pág. 61) y aunque el coeficiente de correlación de la ecuación es bajo (se desvía el dato correspondiente a la fórmula C3), la ecuación resultante es bastante lógica, ya que un aumento de presión aplicada se traduce en un aumento lineal de la fuerza de eyección (*Sadjany y Rubinstein, 1993*). Este parámetro, sin embargo, no se ve afectado por la concentración de disgregante.

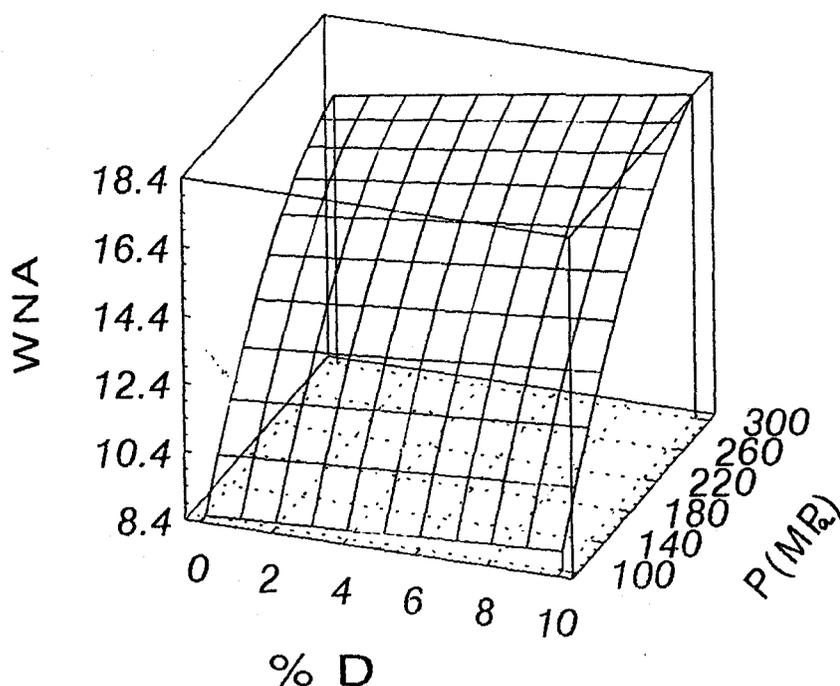
* Trabajo neto aparente.

Se define como la diferencia entre el trabajo superior y el trabajo de expansión, y es el trabajo requerido para la elaboración del comprimido; incluye, por tanto, el trabajo de fricción.

Como se puede observar en la Tabla IV (pág. 60), el trabajo neto aparente necesario para comprimir las distintas formulaciones se ve incrementado con el aumento de presión aplicada en una misma formulación. Al incorporar el disgregante, como consecuencia de la disminución en el porcentaje de diluyente en la fórmula, se pone de manifiesto la necesidad de aplicar un mayor trabajo para la obtención de los comprimidos, como demuestran los valores medios de W_{NA} de las formulaciones A (12.284), B (13.880) y C (13.603).

La superficie de respuesta correspondiente a este parámetro (Fig. 6.2, pág. 63) refleja la marcada influencia de la presión aplicada sobre los valores de W_{NA} . Como el trabajo es el producto de la fuerza por el desplazamiento, es lógico que en la ecuación correspondiente aparezca un término lineal positivo en la fuerza.

También es importante destacar un ligero aumento en el W_{NA} debido a la interacción concentración de disgregante-presión aplicada, como queda recogido en la ecuación.



$$\text{TRABAJO NETO APARENTE (J)} = 0.09 + 0.09 P + 5.4 \cdot 10^{-4} DP - 1.47 \cdot 10^{-4} P^2$$

$$r = 0.9419$$

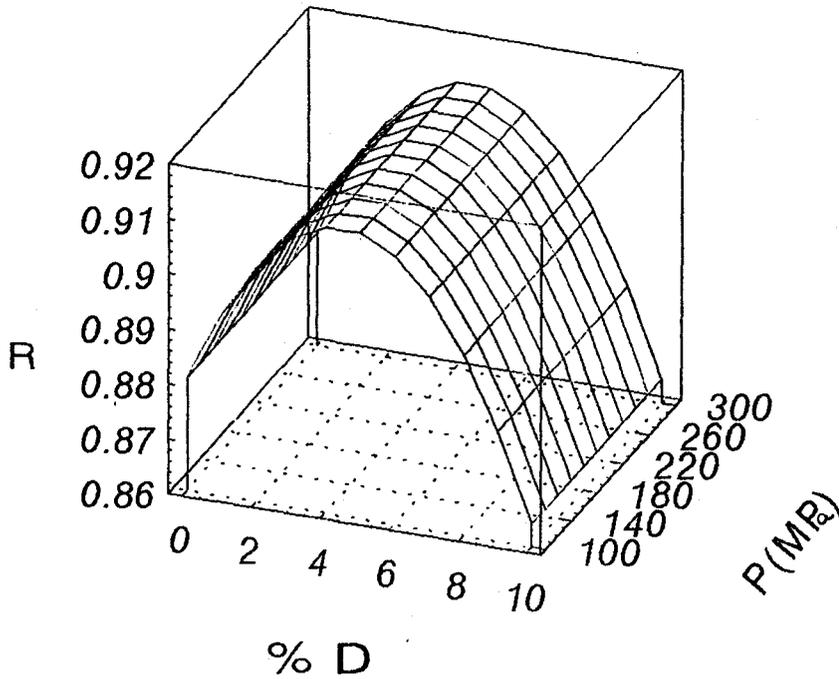
Fig. 6.2.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro Trabajo neto aparente

* Coefficiente de lubricación.

Para estudiar el rozamiento de los materiales objeto de compresión con las paredes de la cámara de compresión y punzones, se utiliza, entre otros parámetros, el coeficiente de lubricación (R), es decir, la relación de la fuerza máxima del punzón inferior respecto a la fuerza máxima del punzón superior (Hölzer y Sjören, 1981).

Aunque todos los valores de R son relativamente altos (0.853-0.934), destaca la fórmula B (5% disgregante) con valores más próximos a 0.9, establecido por Bolhuis y Lerk como mínimo valor

aconsejable para este parámetro (Bolhuis y Lerk, 1973).



$$\text{COEFICIENTE DE LUBRIFICACIÓN} = 0.88 + 0.01 D - 1.5 \cdot 10^{-3} D^2$$

$$r = 0.8443$$

$$\frac{\partial CL}{\partial D} = 0.01 - 3 \cdot 10^{-3} D$$

$$D_{\max} = 3.33 \%$$

Fig. 6.3.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro Coeficiente de lubricación.

Aunque habitualmente R se modifica con la presión aplicada, esto es, depende de la presión P, esto no se ve reflejado en la superficie de respuesta correspondiente a este parámetro (Fig. 6.3, pág. 64), ya que para mezclas bien lubricadas y cuando no hay mucha diferencia de altura entre los

comprimidos obtenidos, casi permanece constante (*Hölzer y Sjören, 1978; Fessi y col., 1986*).

Por el contrario, la concentración de disgregante sí afecta al coeficiente de lubricación, resultando una ecuación de tipo parabólica, lo que hace pensar que, además de su papel disgregante, el Ac-Di-Sol® pudiera rodear a las partículas del fármaco con un efecto lubricante.

La superficie de respuesta muestra cómo a bajos niveles de disgregante (entre 0 y 5%) el coeficiente de lubricación mejora a medida que aumenta la concentración de Ac-Di-Sol® (a una concentración de 3.33 se obtiene el valor máximo, que se mantiene aproximadamente hasta el 5%). Sin embargo, a concentraciones superiores al 5% se observa el efecto contrario.

*Porcentaje de plasticidad.

Una forma de estudiar el comportamiento de los materiales ante la compresión es a partir de la plasticidad (%P) o capacidad de aprovechamiento de la energía aplicada (*Doelker, 1978*).

Los valores de plasticidad se calculan a partir de la ecuación (*Stamm y Mathis, 1976*):

$$\% P = \frac{W_{NA}}{W_{NA} + W_{EXP}} * 100$$

donde: W_{NA} = trabajo neto aparente

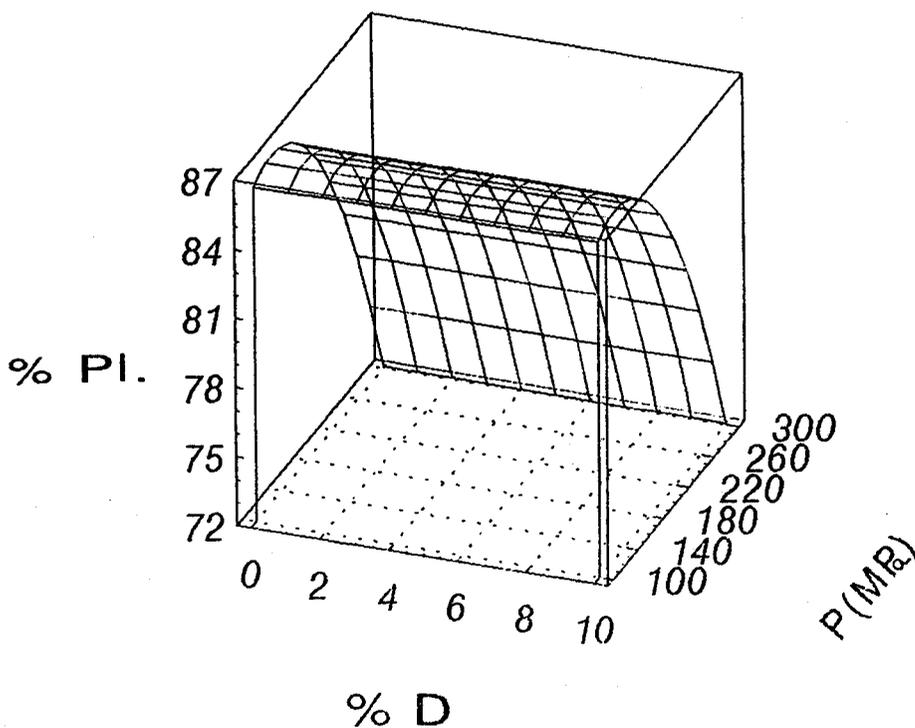
W_{EXP} = trabajo de expansión

Como cabía esperar, estos valores, que oscilan entre 71 y 88%, son más bajos que los obtenidos en comprimidos elaborados con M102 como único componente (*Muñoz-Ruiz y col.,*

1994b).

En la superficie de respuesta correspondiente a este parámetro (Fig. 6.4, pág. 66) se advierte una relación cuadrática % Plasticidad-P aplicada. Aunque a bajos niveles de presión encontramos un cierto aumento en el porcentaje de plasticidad, al seguir aumentando la presión decrece dicho porcentaje. Esto podría explicarse por un aumento en la expansión del comprimido a altas presiones.

No se deja sentir el efecto de la concentración de disgregante, aunque *Velasco y col. (1994)* observan una mejora de la plasticidad con la adición de disgregante, principalmente con Explotab®.



$$\text{PORCENTAJE DE PLASTICIDAD} = 78.47 + 0.13 P - 5.11 \cdot 10^{-4} P^2$$

$$r = 0.8438$$

Fig. 6.4.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro Porcentaje de plasticidad

Ensayos de comprimidos

En la Tabla V quedan reflejados los ensayos propios de comprimidos de las nueve formulaciones ensayadas.

Tabla V.- Ensayos de comprimidos: Valores medios y desviaciones estándar para los ensayos de Uniformidad de Peso, Resistencia a la rotura, Espesor, Friabilidad y Tiempo de disgregación.

	Peso (mg)	Res. Rotura (N)	Espesor (mm)	% Fr 100 rpm	Tiempo disgregación (s)
Fórmula A ₁	390 CV=2.18	3.7 (0.57)	3.456 (0.013)	23.28	346 (89)
Fórmula A ₂	391 CV=1.54	53.2 (7.73)	2.923 (0.040)	2.19	>1800
Fórmula A ₃	416 CV=2.75	97.2 (4.53)	2.924 (0.061)	0.98	>1800
Fórmula B ₁	404 CV=3.71	22.7 (1.97)	3.365 (0.029)	5.70	15 (4)
Fórmula B ₂	400 CV=2.03	62.0 (9.47)	2.914 (0.026)	1.51	11 (4)
Fórmula B ₃	402 CV=3.28	77.3 (2.66)	2.829 (0.038)	0.44	6 (1)
Fórmula C ₁	376 CV=2.40	5.0 (8.37)	3.352 (0.024)	28.78	3 (2)
Fórmula C ₂	434 CV=1.72	91.7 (12.18)	3.119 (0.031)	1.14	14 (10)
Fórmula C ₃	398 CV=1.87	83.5 (8.17)	2.824 (0.032)	2.14	24 (3)

* Coefficiente de variación de peso.

La Tabla V (pág. 67) nos permite asegurar que todos los lotes de comprimidos cumplen con los requisitos del ensayo de uniformidad de peso de la Farmacopea Europea.

A pesar de la falta de fluidez constatada con las pruebas reológicas de las distintas mezclas (Tabla III, pág. 51), incluso con el 0.1% de deslizante añadido, se pueden observar en dicha tabla unos coeficientes de variación aceptables.

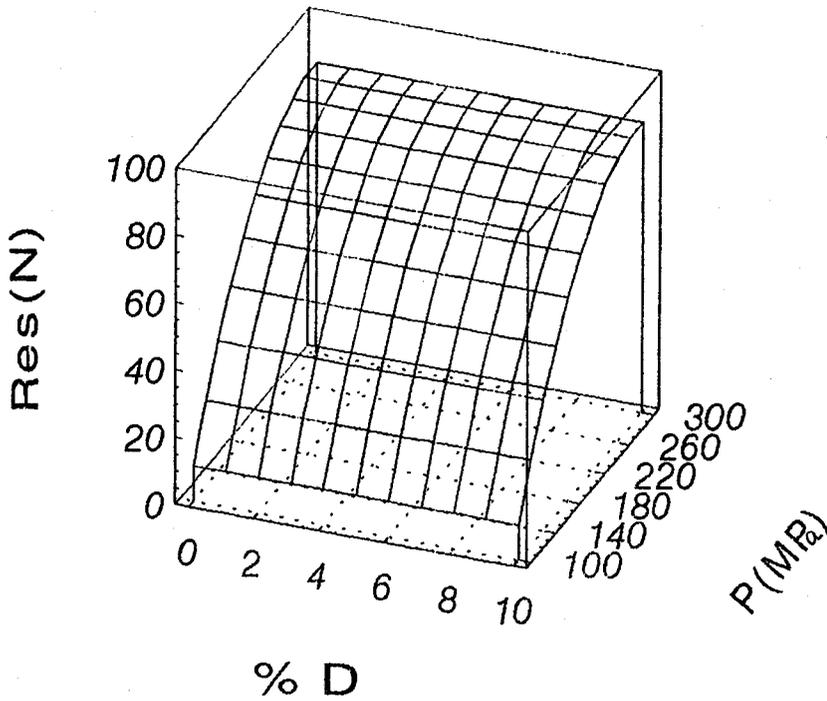
Sin embargo, estos resultados no coinciden con los obtenidos por *Velasco y col. (1994)*, que observan una mejora generalizada del coeficiente de variación de peso con la adición de disgregante sobre unos comprimidos de fosfato como único componente.

* Resistencia a la rotura

En cuanto al parámetro resistencia a la rotura, la superficie de respuesta (Fig. 7.1 pág. 69) muestra claramente su independencia del porcentaje de disgregante, no afectando por tanto éste a la capacidad de unión de las partículas en las distintas formulaciones, al menos a las concentraciones estudiadas. Aunque *Khan y Rhodes (1973)* observan una disminución en la resistencia a la rotura al aumentar la concentración de disgregante, nuestros estudios van más en la línea de *Chukwu (1993)*, que detecta que el aumento en la cantidad de Ac-Di-Sol® no tiene un efecto significativo sobre la rotura de los comprimidos.

Como era de esperar, se observa un marcado efecto de la presión aplicada, de forma que al aumentar este parámetro, se incrementan los valores de resistencia a la rotura, alcanzándose un valor máximo a una presión de 288 MPa.

Estos resultados estarían en concordancia con la pequeña magnitud de los cambios que la incorporación de Ac-Di-Sol® produce en la plasticidad y en el trabajo neto de compresión de las mezclas.



$$\text{RESISTENCIA A LA ROTURA (Nw)} = -89.5 + 1.21 P - 2.1 \cdot 10^{-3} P^2$$

$$r = 0.8443$$

$$\frac{\partial RR}{\partial P} = 1.21 - 4.2 \cdot 10^{-3} P$$

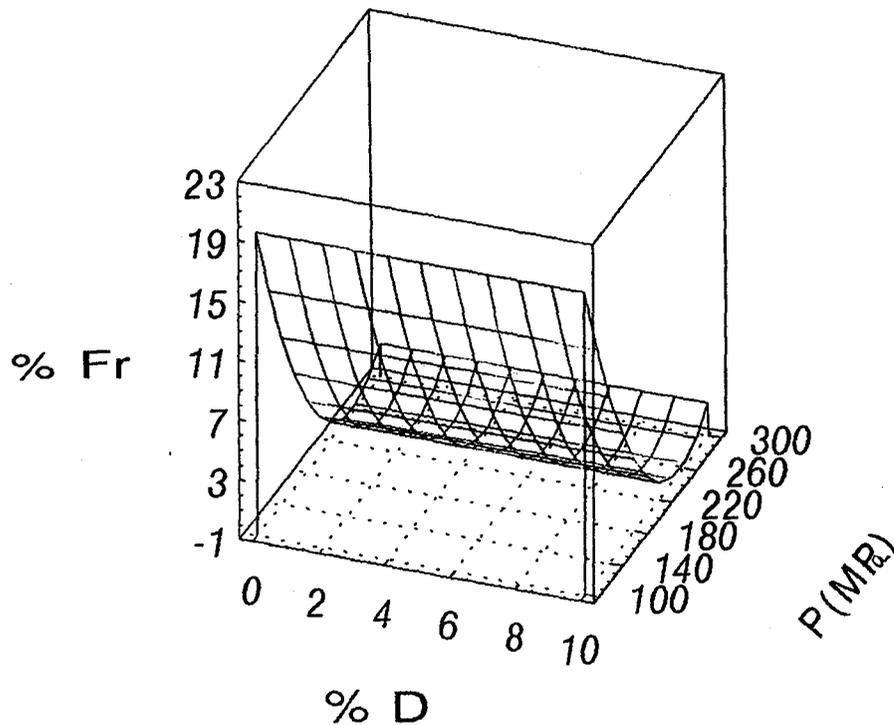
$$P_{\max} = 288 \text{ MPa}$$

Fig. 7.1.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro Resistencia a la rotura

* Espesor

Los valores obtenidos en el ensayo de espesor, indicativos de la uniformidad de la fuerza de compresión aplicada, ponen de manifiesto, como cabría esperar, que éstos van disminuyendo a medida que se incrementa la fuerza aplicada, como se ve en la Tabla V (pág. 67).

* Friabilidad



$$\text{PORCENTAJE DE FRIABILIDAD} = 54.11 - 0.43 P + 8.61 \cdot 10^{-4} P^2$$

$$r = 0.6434$$

$$\frac{\partial PF}{\partial P} = -0.43 + 17.22 \cdot 10^{-4} P$$

$$P_{\min} = 249.7 \text{ MPa}$$

Fig. 7.2.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro Porcentaje de Friabilidad

La evolución de los valores de friabilidad al aumentar la fuerza de compresión observados en la superficie de respuesta correspondiente a este parámetro (Fig. 7.2, pág. 70), resulta predecible a partir de los datos obtenidos de la resistencia a la rotura de los comprimidos. Sin embargo, a altas presiones (por encima de 250 MPa) se observa un pequeño aumento en el porcentaje de friabilidad, tal vez debido a una mayor expansión del comprimido, como también se reflejó en los datos de plasticidad.

Nuevamente es preciso señalar la insensibilidad, desde un punto de vista práctico, a las modificaciones en la proporción del disgregante Ac-Di-Sol®.

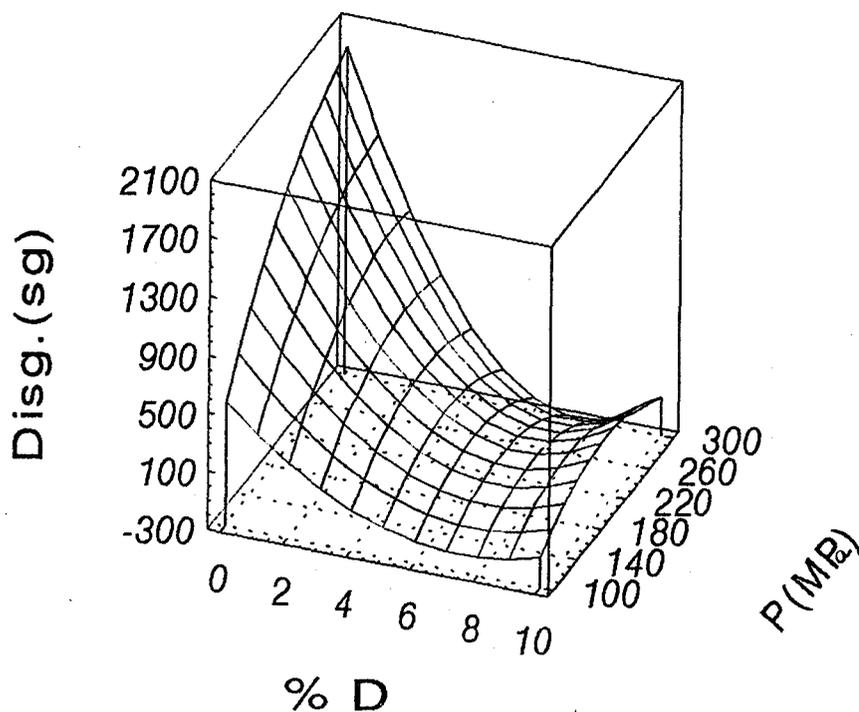
* Disgregación

Los valores de disgregación señalados en la Tabla V (pág., 67) muestran un claro descenso del tiempo de disgregación con la adición de disgregante, como se deduce de los valores medios de tiempo de disgregación de las fórmulas B y C respecto a la A, que no contiene disgregante (Fórmula A: 1315; Fórmula B: 11; Fórmula C: 14).

En la superficie de respuesta correspondiente a este parámetro (Fig. 7.3, pág. 72) es preciso destacar la gran influencia que el porcentaje de disgregante ejerce sobre los valores de tiempo de disgregación (disminuyen con el aumento en la concentración de Ac-Di-Sol® hasta llegar a un valor mínimo para una concentración de 7.65%, aunque se observa un ligero incremento a concentraciones próximas al 10%).

El efecto de la presión aplicada es muy acentuado con proporciones bajas de disgregante, pero disminuye en gran medida cuando éstas se aproximan al 10%. Así, aunque a bajas concentraciones

de disgregante se observa un incremento del tiempo de disgregación conforme aumenta la presión aplicada, a altas concentraciones la presión parece no tener mucha importancia.



$$\text{TIEMPO DE DISGREGACIÓN (seg)} = -849.61 + 16.55 P - 1.99 DP - 0.02 P^2 + 0.13 PD^2$$

$$r = 0.9486$$

$$\frac{\partial TD}{\partial D} = -1.99P + 0.26PD$$

$$D_{\min} = 7.65 \%$$

Fig. 7.3.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro Tiempo de Disgregación

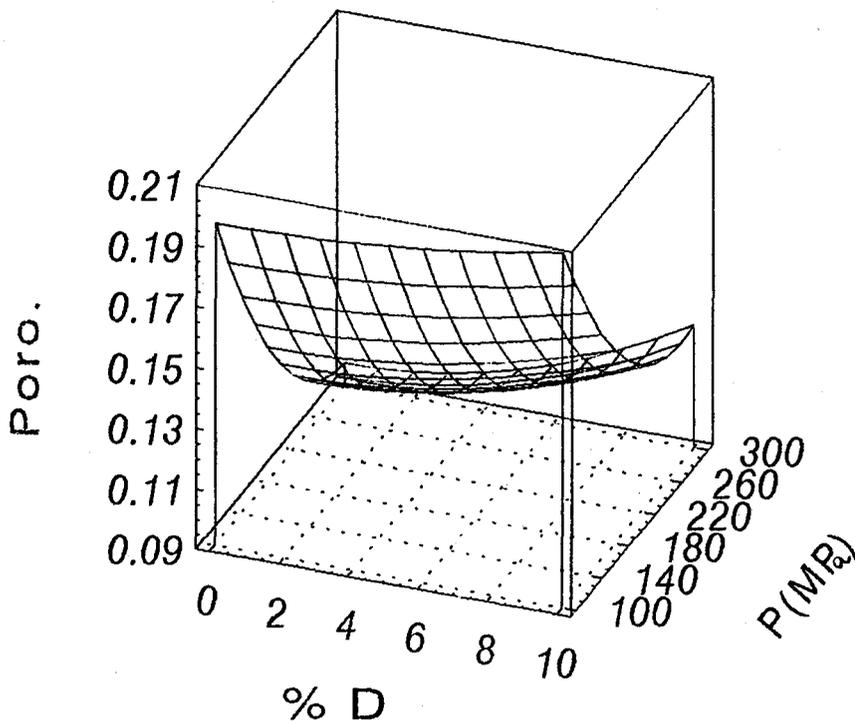
* Porosimetría

Tabla VI.- Valores medios de los ensayos de porosidad.

	Tamaño medio de poro (Å)	Porosidad total
Fórmula A ₁	6.35·10 ²	0.21 (0.00)
Fórmula A ₂	4.11·10 ²	0.13 (0.01)
Fórmula A ₃	2.99·10 ²	0.09 (0.00)
Fórmula B ₁	5.49·10 ²	0.18 (0.00)
Fórmula B ₂	3.81·10 ²	0.12 (0.00)
Fórmula B ₃	3.45·10 ²	0.11 (0.00)
Fórmula C ₁	6.91·10 ²	0.21 (0.00)
Fórmula C ₂	4.53·10 ²	0.14 (0.03)
Fórmula C ₃	4.09·10 ²	0.13 (0.01)

La Tabla VI (pág. 73) representa los resultados obtenidos del ensayo de porosimetría de

intrusión-extrusión de mercurio. En ella se observa, para una misma formulación, una disminución de los valores de porosidad conforme aumenta la presión aplicada, lo que también se pone de manifiesto en la correspondiente superficie de respuesta (Fig. 7.4, pág. 74).



$$\text{POROSIDAD TOTAL} = 0.31 - 1.4 \cdot 10^{-3} P + 2.34 \cdot 10^{-6} P^2 + 1.09 \cdot 10^{-6} PD^2$$

$$r = 0.9038$$

Fig. 7.4.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro Porosidad total

Ahora bien, es preciso hacer notar en dicha superficie que, aunque a bajas concentraciones de disgregante el efecto de la presión sobre los valores de porosidad es el comentado, a concentraciones próximas al 10% se observa un aumento en la porosidad a altas presiones, cosa que podría explicarse por una mayor expansión del comprimido.

Si queremos relacionar estos datos con los obtenidos del ensayo de disgregación hemos de tener en cuenta que el Ac-Di-Sol® presenta dos mecanismos de acción fundamentales: porosidad y fuerte hinchamiento, siendo este último el mecanismo dominante (*Bolhuis y col., 1981 y 1982*).

Cuando la concentración de disgregante es baja, un aumento de presión trae consigo una disminución de la porosidad y del diámetro medio de poro (Tabla VI, pág. 73) y, en consecuencia, un incremento en el tiempo de disgregación, como también señalan algunos autores (*Selmeczi y Kedvessy, 1970; Borzunov y Schevchenko, 1967; Fox y col., 1963*).

A medida que la proporción de disgregante aumenta (valores medios), el hinchamiento cobra un papel importante y el disgregante ejerce presión suficiente en los poros del comprimido como para producir la disgregación (*Berry y Ridout, 1950; Ganderton y Fraser, 1970*). Este hecho está especialmente sostenido por ser a estos niveles de disgregante cuando encontramos los más bajos valores de diámetro medio de poro (Tabla VI, pág. 73).

A altas concentraciones se observa que la presión no ejerce demasiado efecto sobre el tiempo de disgregación. Esto puede deberse a que el efecto del hinchamiento es contrarrestado por el proceso de disolución que sufren las partículas de este disgregante soluble (*Khan y Rhodes, 1972*).

CONCLUSIONES

1.- Tras realizar las correspondientes pruebas reológicas, granulométricas y de compresión sobre el tanato de albúmina así como con distintas mezclas de excipientes, los resultados nos llevan a establecer la siguiente formulación cualitativa para obtener unos comprimidos adecuados para compresión directa: celulosa microcristalina en su variedad Mingtai® M102 como diluyente; croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®) como disgregante; ácido esteárico como lubricante y sílice coloidal como deslizante.

2.- La calorimetría diferencial de barrido, realizada sobre el tanato de albúmina, los dos excipientes mayoritarios (Mingtai® M102 y Ac-Di-Sol®), mezclas p.a.-excipiente al 50% y en igual porcentaje que en la formulación, y todo ello en muestras directas y tras tres semanas de almacenamiento a 50°C, conducen a señalar la no existencia de incompatibilidades entre el fármaco y los dos excipientes elegidos.

3.- Mientras la presión aplicada parece afectar de forma generalizada a los parámetros característicos de elaboración de comprimidos, fuerza de eyección, trabajo neto aparente y plasticidad, la concentración de disgregante afecta fundamentalmente al coeficiente de lubricación.

4.- Las superficies de respuesta para la resistencia a la rotura de los comprimidos y friabilidad muestran claramente su independencia del porcentaje de disgregante. Se observa un marcado efecto de la presión aplicada de forma que al aumentar este parámetro, se incrementan los valores de

resistencia a la rotura y disminuyen los de friabilidad.

5.- El porcentaje de disgregante ejerce una marcada influencia sobre la disminución de los valores del tiempo de disgregación, si bien esto se invierte a concentraciones próximas al 10%. De igual forma, aunque el efecto de la presión aplicada es muy acentuado con proporciones bajas de disgregante, disminuye en gran medida cuando éstas se aproximan al 10%.

6.- Los resultados del ensayo de porosimetría muestran que, en general, un aumento de la presión aplicada va seguido de un descenso en la porosidad, lo que trae consigo un incremento en el tiempo de disgregación. Aunque éste es el comportamiento observado cuando se usan bajos niveles de disgregante, la situación se modifica al ir aumentando la proporción del mismo, pues el hinchamiento del Ac-Di-Sol® toma un papel relevante.

7.- Por último, con la finalidad de seleccionar las condiciones óptimas de presión aplicada y concentración de disgregante, se calculan las derivadas parciales de las ecuaciones correspondientes a los parámetros coeficiente de lubricación, resistencia a la rotura, friabilidad y tiempo de disgregación. De estos resultados se desprende que existe un valor mínimo de tiempo de disgregación para una concentración de disgregante determinada (7.65%), independientemente de la presión aplicada.

Igualmente, y atendiendo a las características mecánicas de los comprimidos, encontramos que las propiedades más idóneas se obtienen a presiones aplicadas de 250 a 290 MPa.

APÉNDICE

ANOVA para el parámetro Fuerza máxima de eyección.

Fuente de Variación	F de Snedecor	α
% Disgregante (D)	0.427	0.6591
Presión aplicada (P)	29.529	0.0000
D×P	10.708	0.0001

ANOVA para el parámetro Trabajo neto aparente

Fuente de Variación	F de Snedecor	α
% Disgregante (D)	6.246	0.0087
Presión aplicada (P)	259.046	0.0000
D×P	1.937	0.1479

ANOVA para el parámetro Coeficiente de lubricación.

Fuente de Variación	F de Snedecor	α
% Disgregante (D)	280.399	0.0000
Presión aplicada (P)	74.065	0.0000
D×P	29.737	0.0000

ANOVA para el parámetro Plasticidad

Fuente de Variación	F de Snedecor	α
% Disgregante (D)	2.820	0.0860
Presión aplicada (P)	95.840	0.0000
D×P	2.159	0.1152

ANOVA para el parámetro Coeficiente de variación de peso

Fuente de Variación	F de Snedecor	α
% Disgregante (D)	8841.000	0.0000
Presión aplicada (P)	8869.000	0.0000
D×P	1844.000	0.0000

ANOVA para el parámetro Resistencia a la rotura

Fuente de Variación	F de Snedecor	α
% Disgregante (D)	6.492	0.0033
Presión aplicada (P)	510.307	0.0000
D×P	30.456	0.0000

ANOVA para el parámetro Friabilidad

Fuente de Variación	F de Snedecor	α
% Disgregante (D)	544866.778	0.0000
Presión aplicada (P)	999999.999	0.0000
D×P	459418.111	0.0000

ANOVA para el parámetro Tiempo de disgregación

Fuente de Variación	F de Snedecor	α
% Disgregante (D)	11440.027	0.0000
Presión aplicada (P)	1600.800	0.0000
D×P	1572.008	0.0000

ANOVA para el parámetro Porosidad Total

Fuente de Variación	F de Snedecor	α
% Disgregante (D)	8.027	0.0100
Presión aplicada (P)	100.124	0.0000
D×P	1.825	0.2082

BIBLIOGRAFIA

- Alam, A.S. y Parrott, F.L.: *"Effect of aging on some physical properties of hydrochlorotiazide tablets"*, J. Pharm. Sci., 60: 263-266 (1971).
- Alpar, O.; Deer, J.J.; Hersey, J.A. y Shotton, E.: *"Possible use of poly(tetrafluoroethylene) (fluron) as a tablet lubricant"*, J. Pharm. Pharmacol., 21: 6S-8S (1969).
- Aoki, M.; Ogawa, S.; Hayashi, S.; Hirayama, M. y Nakajima, H.: *"Lubrication of pharmaceuticals powders. V. Apparent specific volumes obtained from mixtures of two components"*, Yakuzaijaku Zasshi, 27: 322-326 (1967).
- Artalejo-Ortega, B.; Bamio-Nuez, A.; del Pozo Carrascosa, A. y Faulí, C.: *"Optimización de procesos de mezclado. (I). Teoría"*, Ind. Pharm., En/Feb: 89-94 (1992).
- Augsburger, L. L. y Shangraw, R. F.: *"Effect of glidants in tableting"*, J. Pharm. Sci., 55: 418-423 (1966).
- Awe, W. y Gelbrecht, H.: *"Preparation of isoamylethylbarbital tablets"*, Pharm. Ztg., 101: 1112-1114 (1956).
- Bentholm, S.A.R. y Koenan, W.E., German pat. 1, 907, 546 (1969).
- Bergman, L.A. y Bandelin, F.J.: *"Effects of concentration, aging and temperature on tablet disintegrants in a soluble direct compression system"*, J. Pharm. Sci., 54: 445-447 (1965).
- Berry, H. y Ridout, C.: *"Preparation of compressed tablets. III. Value of potato starch and alginic acid as disintegrating agent"*, J. Pharm. Pharmacol, 2: 619-626 (1950).
- Bhargava, H.N.; Shah, D.; Anaebonam, A. y Oza, B.: *"An evaluation of Smecta as a tablet disintegrant and dissolution aid"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(15): 2093-2102 (1991).

- Bogs, U. y Moldenhauer, H.: *"Preparation and testing of compressed tablets. II. Dependence of properties of tablets on the compression value"*, Pharmazie, 19: 708-715 (1964).
- Bolhuis, G.K. y Lerk, C.F.: *"Comparative evaluation of excipients for direct compression"*, Pharm. Weekblad, 108: 469-481 (1973).
- Bolhuis, G.K.; Lerk, C.F. y Broersma, P.: *"Mixing action and evaluation of tablet lubricants in direct compression"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 6: 15-33 (1980).
- Bolhuis, G.K.; Smallenbrock, A.J. y Lerk, C.F.: *"Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing. Part. 1. Effect on tablet disintegration"*, J. Pharm. Sci., 70: 1328-1330 (1981).
- Bolhuis, G.K.; Van Kamp, H.V.; Lerk, C.F. y Sessink, F.G.M.: *"Mechanism of action of modern disintegrants"*, Acta Pharm. Technol., 28: 111-114 (1982).
- Borzunov, E.E. y Nesmiyan, T.Y.: *"Swelling substances as disintegration agents in the manufacture of tablets"*, Khim.-Farm. Zh., 2: 44-47 (1968).
- Borzunov, E.E. y Shevchenko, S.M.: *"Role of starch in the mechanism of tablet disintegration"*, Farm. Zh., 22: 45-48 (1967).
- Borzunov, E.E. y Shevchenko, S.M.: *"Effect of auxiliary substance composition on the break-up of tablets"*, Farmatsiya, 18: 20-23 (1969).
- Borzunov, E.E.; Shevchenko, S.M. y Nosovitskaya, S.A.: *"Use of Tween 80 to improve tablet disintegration"*, Med. Prom. SSSR, 19: 31-34 (1965).
- Botha, S.A. y Lötter, A.P.: *"Compatibility study between atenolol and tablet excipients using Differential Scanning Calorimetry"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 16: 1945-1954 (1990a).

- Botha, S.A. y Lötter, A.P.: *"Compatibility study between oxprenolol hydrochloride, temazepam and tablet excipients using Differential Scanning Calorimetry"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 16 (2): 331-345 (1990b).
- Bremer, P.O.; Kolstad, B. y Finholt, P.: *"Direct compression of tablets"*, Medd. Nor. Farm. Selsk., 31: 67-81, 81-89. (1970).
- Burda, L.; Novak, J. y Sajvera, J., Czech. pat. 133, 277 (1967).
- Burlinson, H. y Pickering, C.: *"Disintegration of compressed tablets. Effect of age and certain associated factors"*, J. Pharm. Pharmacol., 2: 630-637 (1950).
- Caramella, C.; Colombo, P.; Conte, U.; Gazzaniga, A. y La Manna, A.: *"The role of swelling in the disintegration process"*, Ind. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf., 5: 1-5 (1984).
- Caramella, C.; Colombo, P.; Conte, U. y La Manna, A.: *"Tablet disintegration update: The dynamic approach"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 13(12): 2111-2145 (1987).
- Caramella, C.; Ferrari, F.; Bonferoni, M.C. y Robinchi, M.: *"Disintegrants in solid dosage forms"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 16: 2561-2577 (1990).
- Carr, R.L.: *"Classifying flow properties of solids"*, Chem. Eng., 72: 69-72 (1965).
- Casahoursat, L.; Palancade, P.; Bordes, J.P. y Quilichini, R.: *"Etude d'un modèle de poudre. Influence de la porosité sur la vitesse d'écoulement et la capacité de tassement"*, Pharm. Acta Helv., 52: 271-277 (1977)
- Chalabala, M. y Mály, J.: *"Studien über tabletten"*, Pharm. Ind., 28: 542-545 (1966).
- Chivialkowska, L.; Surowiecki, J.; Mioduszewski, J.Z. y Mioduazewska, M., Polish pat. 54,383 (1968).

Chodkowska, B. y Chwialkowska, L.: *"Influence of binding materials as well as of the degree of comminution of the active substance on the specific properties of nitroguanil tablets"*, Farm. Pol., 22: 259-262 (1966).

Chodkowska-Granicka, B. y Krowczynski, L.: *"Effect of tensiles of certain properties of tablets. II. Tablets with hydrophilic substances"*, Acta Pol. Pharm., 25: 447-451 (1968).

Chukwu, I.K.: *"Physico-technical and super-disintegrant properties of a modified fungal polysaccharide"*, S.T.P. Pharma Sciences, 3(3): 237-241 (1993).

Chwialkowska, L. y Krowczynski, L.: *"Carboxymethyl dextran as an auxiliary substance in tablets. II. Properties of tablets prepared with carboxymethyl dextran"*, Acta Pol. Pharm., 25: 583-590 (1968).

Chwialkowska, L. y Krowczynski, L.: *"Carboxymethyl dextran as an auxiliary substance for tablets. IV. Swelling capacity of the acid form of carboxymethyl dextran"*, Acta Pol. Pharm., 26: 51-55 (1969).

Cochram, W.G. y Cox, G.M.: *"Diseños experimentales"*, Trillas, Mexico (1978).

Colombo, P.; Conte, U.; Caramella, C.; Geddo, M. y La Manna, A.: *"Disintegrating force as a new formulation parameter"*, J. Pharm. Sci., 73: 701-705 (1984).

Colombo, P.; Conte, U.; Caramella, C.; La Manna, A. y Guyot-Hermann, A.M.: *"Disintegrating force of tablets"*, Il Farmaco, Ed. Pr., 35: 391-402 (1980).

Commons, K.C.; Bergen, A. y Walker, G.C.: *"Influence of starch concentration on the disintegration time of tolbutamide tablets"*, J. Pharm. Sci., 57: 1253-1255 (1968).

Cooper, B.F. y Brecht, E.A.: *"Surfactants in tablets to improve disintegration"*, J. Amer. Pharm.

Ass., Sci. Ed., 46: 520 (1957).

Crisafi, R.C., Tesis Doctoral, University of Florida (1956).

Curlin, L.C.: *"A note on tablet disintegrant with starch"*, J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., 44: 16 (1955).

Czetsch-Lindenwald, H.V.; El Khawas, F. y Tawsasñhi, R.: *"Effect of absorption of moisture on the properties of corn-starch particles"*, J. Soc. Cosmet. Chem., 16: 251-260 (1965).

Danish, F.Q. y Parrot, E.L.: *"Flow properties of solid particulate pharmaceuticals"*, J. Pharm. Sci., 60: 548-554 (1971).

Dees, P.J., Tesis Doctoral, Leyden, Holanda. (1980).

Delacourte-Thibaut, A.; Guyot, J.C. y Traisnel, M.: *"Formulation technologique des comprimés. Etablissement des fiches techniques"*, Sci. Tech. Pharm., 11: 131-140 (1982).

Delattre, L. y Jaminet, F.: *"Study of some factors influencing the binding properties of excipients used for direct compression"*, Pharm. Acta Helv., 49: 108-116 (1974).

Devise, B.; Delacourte-Thibaut, A.; Guyot, J.C. y Traisnel, M.: *"Mise au point d'une technique d'étude simplifiée de l'écoulement des poudres destinées à la compression"*, Pharm. Acta Helv., 50: 432-446 (1975).

Dixon, W.J.: *"BMPD Statistical Software"*, University of California Press, Berkeley (1983).

Doelker, E.: *"Physique de la compression. Intérêt et limite des machines instrumentées pour l'optimisation de la formulation"*, Pharm. Acta Helv., 53: 182-188 (1978).

Duchene, D.; Djiane, A. y Pousieux, F.: *"Tablets study. IV. Influence of nonionic surfactants with ester linkage on the quality of sulfanilamide pellet and tablets"*, Ann. Pharm. Ed., 28: 289-298

(1970).

Duvall, R.N.; Koshy, K.T. y Dashiell, R.E.: *"Comparative evaluation of dextrose and spray-dried lactose in direct compression systems"*, J. Pharm. Sci., 65: 1196-1200 (1965).

Eatherton, L.E.; Platz, P.E. y Cosgrove, F.P.: *"Guar gum as a binder and disintegrator for certain compressed tablets"*, Drug Stand., 23: 42-47 (1955).

El-Khalek, M. y El-Khader, A.A.: *"Effect of humidity on mechanical strength, weights and disintegration rates of tablets"*, J. Pharm. Sci. U.A.R., 5: 117-132 (1964).

Erdös, S.: *"Spontaneous disintegration"*, Pharm. Ind., 5: 503-507 (1986).

Erdös, S. y Bezegh, A.: *"Studies on the mechanism of disintegration"*, Pharm. Ind., 39: 1130-1135 (1977).

Farbenfabriken Bayer, German pat. 1, 076, 330 (1958).

Farmacopea Europea, 2 Ed. Publicaciones del Servicio de Documentación y Bibliografía del Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid (1988).

Farooqi, Z.M.: *"Effect of hardness (compression) on the disintegration of sulfonamide tablets"*, Pak. J. Ci., 21: 70-71 (1969).

Faroongsarng, D. y Peck, G.E.: *"The swelling of core tablets during aqueous coating. I. A simple model describing extent of swelling and water penetration for insoluble tablets containing a superdisintegrant"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 17: 2439-2455 (1991).

Faroongsarng, D. y Peck, G.E.: *"The swelling of core tablets during aqueous coating. I. An application of the model describing extent of swelling and water penetration for insoluble tablets"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18: 1527-1534 (1992).

- Fassihi, A.R.: *"Characteristics of hydrogel as disintegrant in solid dose technology"*, J. Pharm. Pharmacol., 41:853-855 (1989).
- Feinstein, W. y Bartilucci, A.J.: *"Comparative study of selected disintegrating agents"*, J. Pharm. Sci., 55: 332-334 (1966).
- Fenyvesi, E.; Balazs, A.; Szalay, L. y Saghi, P.: *"Comparative study of sodium starch glycolate as a direct compression disintegrant"*, Acta Pharm. Hung., 61: 153-159 (1991).
- Ferrari, F.; Rossi, S.; Bertoni, M.; Caramella, C. y Geddo, M.: *"Modelling of water penetration into fast disintegrating tablets"*, S.T. P. Pharma Sciences, 1: 137-144 (1991).
- Fessi, H.; Marty, J.P.; Puisieux, F. y Cartersen, J.T.: *"Equation relating to the Higuchi-R-ratio of lubrication"*, Int. J. Pharm., 30: 209-213 (1986).
- Fox, C.D.; Richman, M.D.; Reier, G.E. y Shangraw, R.: *"Microcrystalline cellulose in tableting"*, Drug Cosmet. Ind., 92: 161-164 y 258-261 (1974).
- Fraser, D.R. y Ganderton, D.: *"Effect of starch type, concentration and distribution on the penetration and disruption of tablets by water"*, J. Pharm. Pharmacol., 23: 18S-24S (1971).
- Fuchs, P., Schottky, E. y Schenck, G.: *"Influence of surface-active agents on the tableting process and the properties of the tablets"*, Pharm. Ind., 32: 390-396 (1970).
- Gaind, K.N.; Chopra, K.S. y Dua, A.C.: *"Mucilages of corn and tuber of colocasia esculenta. II. Binding properties"*, Indian J. Pharm., 31: 156-158 (1969).
- Ganderton, D.: *"Effect of distribution of magnesium stearate on the penetration of a tablet by water"*, J. Pharm. Pharmacol., 21: 9-18 (1969).
- Ganderton, D. y Fraser, D.R.: *"Some observations of the penetration and disruption of tablets by*

- water*", J. Pharm. Pharmacol., 22: 95S-103S (1970).
- Ganderton, D.; Hadgraft, J.W.; Rispin, W.T. y Thompson, A.G.: *"The breakup and dissolution of phenindione tablets"*, Pharm. Acta Helv., 42: 152-162 (1967).
- Ganderton, D. y Selkirk, A.B.: *"Effect of granule properties on the pore structure of tablets of sucrose and lactose"*, J. Pharm. Pharmacol., 22: 345-352 (1970).
- Gerding, T.G. y DeKay, H.G.: *"Alginic acid and its derivatives as binding and disintegrating agents in tablet manufacture"*, Drug Stand., 23: 132-138 (1955).
- Gissinger, D. y Stamm, A.: *"Comparative evaluation of the properties of some tablet disintegrants"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 6: 511-536 (1980).
- Goldberg, A.S.: *"Bulk solids flow considerations affect hopper design and performances"*, Particul. Matter, 4: 16-18 (1973).
- Gordon, M.; Chatterjee, B. y Chowhan, Z.T.: *"Effect of the mode of croscarmellose sodium incorporation on tablet dissolution and friability"*, J. Pharm. Sci., 79: 43-47 (1990).
- Gordon, M.S.; Rudraraju, V.S.; Dani, K. y Chowhan, Z.T.: *"Effect of the mode of super disintegrant incorporation on dissolution in wet granulated tablets"*, J. Pharm. Sci., 82: 220-226 (1993a).
- Gordon, M.S.; Rudraraju, V.S.; Rhie, J.K. y Chowhan, Z.T.: *"The effect of aging on the dissolution of wet granulated tablets containing super disintegrants"*, Int. J. Pharm., 97: 119-131 (1993b).
- Graf, E.; Ghanem, A.H. y Mahmoud, H.: *"Studies on direct compression of pharmaceuticals. Part. 8. Role of liquid penetration and humidity on tablet formulations"*, Pharm. Ind., 44 (2): 200-203 (1982).
- Graf, E.; Ghanem, A.H. y Mahmoud, H.: *"Studies on direct compression of pharmaceuticals. Part.*

15. *Effect of compression force on sulfadiazine-emcompress tablets* ", Pharm. Ind., 46: 279-284 (1984).

Granberg, C.B. y Benton, B.E.: *"The use of dried bentonite as a disintegrating agent in compressed tablets of thyroid"*, J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., 38: 648-651 (1949).

Gross, H.M. y Becker, C.H.: *"A comparative study of tablet disintegrating agents "*, J. Amer. Pharm. Ass., 41: 157-161 (1952).

Guyot, J.C.: *"Critères technologiques de choix des excipients de compression directe"*, Sci. Tech. Pharm., 7: 551-559 (1978).

Guyot-Hermann, A.M. y Ringard, J.: *"Disintegration mechanisms of tablets containing starches. Hypothesis about particle-particle repulsive force"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 7: 155-177 (1981).

Guyot-Hermann, A.M.; Leblanc, D. y Draguet-Brughmans, M.: *"Gamma sorbitol as a diluent in tablet"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 11:551-564 (1985).

Hassan, M.A.; Kaloustian, J.; Khaled, K.A.; El-Faham, T.H.; Tous, S.S. y Joachim, J.: *"Interaction between cephalexin monohydrate and some excipients by differential scanning calorimetry and the effect of dissolution rate"*, 14th Pharmaceutical Technology Conference, Barcelona, 518-534 (1995).

Hausner, H.: *"The role of interparticulate friction in powder technology"*, Proc. of the First Int. Conf. on the Compaction and Consolidation of Particulate Mater, Godberg, A. S. (Ed), Brighton, England, 7-12 (1972).

Henderson, N.L. y Bruno, A.J.: *"Lactose USP (beadlets) and dextrose (paf 2011): two new agents for direct compression"*, J. Pharm. Sci., 59: 1336-1340 (1970).

Hess, H.: *"Tablets under microscope"*, Pharm. Technol., 2: 36-57 (1978).

- Hill, P.M.: *"Effect of compression force and corn starch on tablet disintegration time"*, J. Pharm. Sci., 65: 1694-1697 (1976).
- Hirata, G.: *"Interaction of drugs with polymers. Mechanism of tablet disintegration by crosslinked polyelectrolites"*, Yakugaku Zasshi, 90: 114-119 (1970a).
- Hirata, G.: *"Interaction of drugs with polymers. II. Swelling of crosslinked poly(acrylic acid) by adsorption of water vapor"*, Yakugaku Zasshi, 90: 359-363 (1970b).
- Hiroshi, N. y Noboru, H.: *"Tablets II. Effect of tablets components on the disintegration time"*, Thoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo, 11:37-43 (1964).
- Holstius, E.A. y Dekay, H.G.: *"A statistical study of some disintegrating and binding agents in certain compressed tablets"*, J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 41: 505-509 (1952).
- Hölzer, A.W. y Sjören, J.: *"The influence of the tablet thickness on measurements of friction during tableting"*, Acta Pharm. Suec., 15: 59-66 (1978).
- Hölzer, A.W. y Sjören, J.: *"Evaluation of some lubricants by the comparison of friction coefficients and tablet properties"*, Acta Pharm. Suec, 18: 139-148 (1981).
- Huber, H.E.; Dale, L. B. y Christenson, G.L.: *"Utilization of hydrophilic gums for the control of drug release from tablet formulations. I. Disintegration and dissolution behavior"*, J. Pharm. Sci., 55: 974-976 (1966).
- Huettenrauch, R. y Schemeiss, U.: *"Effect of air pressure and air composition on the disintegration time of tablets"*, Pharmazie, 25: 699-700 (1970).
- Ingram, J.T. y Lowenthal, W.: *"Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant. I. Factors that affect the swelling of starch grains at 37 °C"*, J. Pharm. Sci., 55: 614-617 (1966).

- Ingram, J.T. y Lowenthal, W.: *"Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant. III. Factors affecting starch grain damage and their effect on swelling of starch grains and disintegration of tablets at 37°"*, J. Pharm. Sci., 57: 393-399 (1968).
- Jaminet, F.: *"Effects of the adjuvants in a tablet on certain characteristics of the latter. I. Effect of the viscosity of sodium carboxymethyl celluloses used as binding and disintegrating agents on the rate of disintegration of clay tablets"*, J. Pharm. Belg., 19: 144-150 (1964).
- Jaminet, F.; Delattre, L. y Godfriaux, G.: *"Action of adjuvants of compressed tablets on the characteristics of the latter. II: Mode of action of sodium carboxymethylcellulose and alginates on the disintegration rate of compressed tablets"*, J. Pharm. Belg., 22: 95-108 (1967).
- Jaminet, F. y Hazée, A.: *"Influence of particle size of a new cohesive lubricating agent, Precirol, on the physical properties of some formulas of compressed tablets"*, Pharm. Acta Helv., 41: 530-550 (1966).
- Jaminet, F. y Hess, H.: *"Compression and dry granulation"*, Pharm. Acta Helv., 41: 39-58 (1966).
- Johnson, J.R.; Wang, L.H.; Gordon, M.S. y Chowhan, Z.T.: *"Effect of formulation solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in tablets prepared by wet granulation, in terms of dissolution"*, J. Pharm. Sci., 80: 469-471 (1991).
- Kahela, P. y Krogerus, V.E.: *"Porosity, hardness and disintegration time: subject to the combined effect of active and inert ingredients in tablets"*, Farm. Aikak., 79: 17-28 (1970).
- Kavarana, H. y Burlage, H.M.: *"Disintegrating agents in tablet manufacturing"*, Amer. Prof. Pharm., 21: 348-350, 383-385, 450-451, 473 (1955).
- Kennon, L. y Swintosky, J.V.: *"Carboxymethyl cellulose"*, U.S. patent 2, 851, 453 (1958).

- Khan, K.A. y Rhodes, C.T.: *"Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems"*, Pharm. Acta Helv., 47: 594-607 (1972).
- Khan, K.A. y Rhodes, C.T.: *"Effect of disintegrant concentration on disintegration and compression characteristics of two insoluble direct compression systems"*, Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences, 8(3): 77-80 (1973).
- Khan, K.A. y Rhodes, C.T.: *"Disintegration properties of calcium phosphate dibasic dihydrate tablets"*, J. Pharm. Sci., 64: 166-168 (1975).
- Khan, K.A. y Rhodes, C.T.: *"Effect of variation in compaction force on properties of six direct compression tablet formulations"*, J. Pharm. Sci., 65: 1835-1837 (1976).
- Khatab, I.; Menon, A. y Sakr, A.: *"A study of the effect of disintegrant distribution ratio on tablet characteristics using a central composite design "*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 39: 260-263 (1993).
- Knoechel, E.L.; Sperry, C.C. y Lintner, C.J.: *"Instrumented rotary tablet machines. II. Evaluation and typical applications in pharmaceutical research, development and production studies"*, J. Pharm. Sci., 56: 116-130 (1967).
- Kolarski, K. y Krowczynski, L.: *"Wood flour as an auxiliary substance in tablet preparation. II. Effect of wood flour on certain properties of tablets"*, Acta Pol. Pharm., 27: 477-486 (1970a).
- Kolarski, K. y Krowczynski, L.: *"Wood flour as an auxiliary substance in manufacturing tablets. III. Wood flour as an auxiliary substance in pressing tablets without granulation"*, Acta Pol. Pharm., 27: 593-597 (1970b).
- Kornblum, S.S. y Stoopak, S.B.: *"New tablet disintegrant agent: crosslinked polyvinylpyrrolidone"*, J. Pharm. Sci., 62: 43-49 (1973).

- Kristoffersson, E. y Krogerus, V.E.: *"Deformation of tablet masses containing polyethylene glycol 4000 in tableting and the disintegration time of tablets"*, Farm. Aikak., 79: 1-7 (1970).
- Krowczynski, L. y Stozek, T.: *"Influence of binders on dissolution time of sulfadimine from tablets"*, Diss. Pharm. Pharmacol., 20: 665-673 (1968).
- Kwan, K.C.; Swart, F.O. y Mattocks, A.M.: *"Factors affecting tablet disintegration"*, J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 46: 236-239 (1957).
- Landin, M.; Vázquez, M.J.; Souto, C.; Concheiro, A.; Gómez-Amoza, J.L. y Martínez-Pacheco, R.: *"Comparison of two varieties of microcrystalline cellulose as filler-binders. I. Prednisone tablets"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 18: 355-368 (1992).
- Lehrman, G.P. y Skauen, D.M.: *"A comparative study of poly(vinilpyrrolidone) and other binding agents in tablet formulations"*, Drug Stand., 26: 170-175 (1958).
- Lerk, C.F.; Bolhuis, G.K.; Smallenbrock, A.J. y Zoorman, K.: *"Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing. II. Effect on dissolution rate"*, Pharm. Acta Helv., 57: 282-286 (1982).
- List, P.H. y Muazzam, U.A.: *"Swelling-the force that disintegrants"*, Drugs Made Ger., 22: 161-170 (1979).
- List, P.H. y Muazzam, U.A.: *"Swelling-the force that disintegrants. Part. 2."*, Drugs Made Ger., 23: 21-24 (1980).
- Lowenthal, E.: *"Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant. V. Effect of starch grain deformation"*, J. Pharm. Sci., 61: 455-459 (1972).
- Lowenthal, W. y Burrus, R.A.: *"Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant. Effect of*

medicaments and disintegrants on mean pore diameter and porosity", J. Pharm. Sci., 60: 1325- 1332 (1971).

Luangtana-Anan, M.; Catellani, P.L.; Colombo, P.; Dinarvand, R.; Fell, J. y Santi, P.: *"The role of bond weakening by liquids in the disintegration of tablets"*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 38: 169-171 (1992).

Malý, J.: *"Effect of some hydrophillic lubricants on tablet quality"*, Acta Fac. Pharm. Univ. Comeniana, 17: 181-185 (1969).

Malý, J. y Jaros, A.: *"Tablets. XIV. Evaluation of properties of some water-soluble lubricants for tablets"*, Pharm. Ind., 29: 399-404 (1967).

Malý, J. y Vavrinová, V.: *"Study of tablets. V. The effect of the size of granules and lubricants on tablets of simple granulate"*, Cesk Farm., 13: 100-106 (1964).

Manudhane, K.S.; Contractor, A.M.; Kim, H.Y. y Shangraw, R.E.: *"Tableting properties of a directly compressible starch"*, J. Pharm. Sci., 58: 616-620 (1969).

Marker, V.E.; Strykova, E.A. y Bernatonis, D.: *"Possible use of modified starches in the pharmaceutical industrie"*, Sakh. Prom., 42: 50-52 (1968).

Marks, A.M. y Sciarra, J.J.: *"Effect of size on other physical properties of granules and their corresponding tablets"*, J. Pharm. Sci., 57: 497-504 (1968).

Marlowe, E. y Shangraw, R.F.: *"Dissolution of sodium salicylate from tablet matrices prepared by wet granulation and direct compression"*, J. Pharm. Sci., 56: 498-504 (1967).

Matsumaru, H.: *"Mechanism of tablet compression and disintegration. I. Influence of degree of compression on the adsorption isotherm"*, Yakugaku Zasshi, 78: 1198-1200 (1958a).

- Matsumaru, H.: *"Mechanism of tablet compression and disintegration. I. Influence of degree of compression on specific surface, area, void space and heat of adsorption"*, Yakugaku Zasshi, 78: 1201-1204 (1958b).
- Matsumaru, H.: *"Mechanism of tablet compression and disintegration. IV. Evolution of wetting heat and its relation to compressional force"*, Yakugaku Zasshi, 79: 63-64 (1959a).
- Matsumaru, H.: *"Mechanism of tablet compression and disintegration. VII. Microstructure of bottle-neck-type pore of aluminum silicate"*, Yakugaku Zasshi, 79: 198-201 (1959b).
- Matsumaru, H.: *"VIII. Phenomena of disintegration and water-penetration caused by microstructure of aluminum silicate"*, Yakugaku Zasshi, 79: 202-204 (1959c).
- McKee, I.K. y Herbst, W., U.S. pat. 3, 034, 911 (1962).
- Mendes, R.W.: *"Evaluation of powdered cellulose as a direct compression carrier"*, Drug. Dev. Ind. Pharm., 6: 161-176 (1980).
- Mendes, R.W. y Brannon, J.L.: *"Tablet binders"*, Drug. Cosmet. Ind., 103: 46-48 (1968).
- Merz, W.: *"Silicone emulsions in tablets"*, Pharm. Ind., 21: 497-500 (1959).
- Michalski, K.; Surowiecki, J. y Chrzaszcz, W.I.: *"Application of bentonite in the technology of tablet preparation"*, Farm. Pol., 222: 505-509 (1966).
- Mital, H.C.: *"Methyl cellulose in nonaqueous solvents as a granulating agent for aspirin"*, Pharm. Acta Helv., 43: 91-94 (1968).
- Mital, H.C. y Ocran, J.: *"Cassava and yam starches as tableting disintegrants"*, Pharm. Acta Helv., 43: 493-496 (1968).
- Modrzejewski, F. y Wochna, L.: *"Swelling capacity of tablet disintegrants"*, Pharmazie, 22: 305-310

(1965).

Monedero, M.C.; Muñoz-Ruiz, A.; Velasco, V. y Jiménez-Castellanos, M.R. *"Study of the compaction mechanisms of lactose-based-direct compression excipients using indentation hardness and Heckel plots"*, J. Pharm. Pharmacol., 46: 177-181 (1994a).

Monedero, M.C.; Muñoz-Ruiz, A.; Velasco, V.; Muñoz, N. y Jiménez-Castellanos, M.V.: *"Analysis comparative of methods to evaluate consolidation mechanism in plastic and viscoelastic materials used as direct compression excipients"*, Drug Dev. and Ind. Pharm., 20: 327-342 (1994b).

Münzel, K. y Kägi, W.: *"Die Beeinflussung der Zerfallbarkeit und der mechanischen Festigkeit von Tabletten durch die Granulatform und die Binde- und Gleitmittel, dargelegt am granulum simplex ad tabletas Ph. Ban IX"*, Pharm. Acta Helv., 32:321-333 (1957).

Muñoz-Ruiz, A.; Borrero, J.M. y Jiménez-Castellanos, M.R.: *"Rheology of a new excipient for direct compression: ludipress"*, Pharm. Acta Helv., 67: 223-226 (1992a).

Muñoz-Ruiz, A. y Jiménez-Castellanos, M.R.: *"Un sistema integrado para la medida de la velocidad de flujo de polvos"*, Fecha de concesión 26 de Junio de 1991 (B.O.P.I. 1 de Agosto de 1991).

Muñoz-Ruiz, A. y Jiménez-Castellanos, M. R.: *"Integrated system of data acquisition for the measurement of flow characteristics"*, Pharm. Inter. Biopharm., 8: 21-29 (1993a).

Muñoz-Ruiz, A. y Jiménez-Castellanos, M.R.: *"Instrumentación de máquinas de comprimir. I. Antecedentes y aplicaciones de las máquinas de comprimir instrumentadas"*, Industria Farmacéutica. Investigación y Tecnología, Sep./Oct.: 69-74 (1993b).

Muñoz-Ruiz, A. y Jiménez-Castellanos, M.R.: *"Instrumentación de máquinas de comprimir. I. Técnicas de instrumentación"*, Industria Farmacéutica. Investigación y Tecnología, Mayo/Jun.: 37-41

(1994).

Muñoz-Ruiz, A.; Monedero, M.C.; Velasco, M.V. y Jiménez-Castellanos, M.R.: "*Application of fuller granulometry to microcrystalline cellulose*", 6 Int. Conf. on Pharmacie technology, Paris, 351-359 (1992b).

Muñoz-Ruiz, A.; Monedero, M.C.; Velasco, V. y Jiménez-Castellanos, M.R.: "*Phisica and rheological properties of raw materials*", S.T.P. Pharma Sciences, 3: 307-312(1993d).

Muñoz-Ruiz, A.; Monedero, M.C.; Velasco, M.V.; Muñoz, N. y Jiménez-Castellanos, M.R.: "*Determinación de la fluidez de sólidos a granel. I. Métodos*", Ind. Farm., 8: 49-57 (1993a).

Muñoz-Ruiz, A.; Monedero, M.C.; Velasco, M.V.; Muñoz, N. y Jiménez-Castellanos, M.R.: "*Determinación de la fluidez de sólidos a granel. II. Teoría de flujo de sistemas de partículas sólidas*", Ind. Farm., 8: 85-89 (1993b).

Muñoz-Ruiz, A.; Monedero, M.C.; Velasco, M.V.; Payán, T.; Muñoz, N. y Jiménez-Castellanos, M.R.: "*Rheology and compression characteristics of lactose based direct compression excipients*", Int. J. Pharm., 95:201-207 (1993c).

Muñoz-Ruiz, A.; Payán, T.; Muñoz, N.; Monedero, M.C. y Jiménez-Castellanos, M.R.: "*Analysis of the physical characterization and the tableability of calcium phosphate based materials*", Int. J. of Pharm., 110: 37-45 (1994a).

Muñoz-Ruiz, A.; Velasco, V.; Monedero, M.C. y Jiménez-Castellanos, M.R.: "*Tabletting properties of new granular microcrystalline celluloses*", Eur. J. Biopharm., 40: 36-40 (1994b).

Mura, P.; Manderioli, A.; Bramanti, G.; Furlanetto, S. y Pinzauti, S.: "*Utilization of differential scanning calorimetry as a screenig technique to determine the compactability of ketoprofen with*

excipients", Ind. J. Pharm., 119: 71-79 (1995).

Nakai, Y. y Kubo, Y.: "*Powdered preparations. IV. Disintegration of magnesium oxide granules and tablets studied by thermal analysis*", Chem. Pharm. Bull., 8: 634-640 (1960).

Nair, A.D. y Bhatia, V.N.: "*Disintegration of compressed tablets. I. Effect on disintegration time of the procedure used in incorporating the disintegrant agent*", J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., 46: 131-134 (1957).

Neuman, B.S.: "*The flow properties of powders*", en Adv. in Pharmaceutical Sciences, Bean, H. S.; Beckett, A. H. y Carless, J. E. (Ed.), Academic Press, Londres, Vol. 2, 181-220 (1967).

Nogami, H.; Fukuzawa, H. y Nakai, Y.: "*Tablet disintegration. I. Effect of penetrating rate on tablet disintegration*", Chem. Pharm. Bull., 11: 1389-1398 (1963).

Nogami, H.; Hasegawa, J. y Miyamoto, M.: "*Studies on powdered preparations. XX. Disintegration of aspirin tablets containing starch as disintegrant agent*", Chem. Pharm. Bull., 15: 279-289 (1967).

Nogami, H.; Hasegawa, J. y Nakai, Y.: "*Powdered preparations. II. Tablet disintegration of calcium carbonate by thermal analysis*", Chem. Pharm. Bull., 7: 331-337 (1959).

Nogami, H.; Nagai, T.; Fukuoka, E. y Sonobe, T.: "*Powdered preparations. XXVIII. Disintegration of the aspirin tablets containing potato starch and microcrystalline cellulose in various concentrations*", Chem. Pharm. Bull., 17: 1450-1455 (1969).

Nogami, H.; Nagai, T. y Uchida, H.: "*Powdered preparations. XIV. Wetting of the powder bed and disintegration time of tablets*", Chem. Pharm. Bull., 14: 152 (1966).

Patel, R.P. y Chikhliya, D.T.: "*Sago starch as a disintegrant for compressed tablets*", Indian J. Pharm., 25: 220-224 (1963).

- Patel, N.R. y Hopponen, R.E.: *"Mechanism of action of starch as a disintegrant agent in aspirin tablets"*, J. Pharm. Sci., 55: 1065-1068 (1966).
- Patel, R.P. y Pancholi, J.M.: *"Moriyo starch as tablet disintegrant"*, Indian J. Pharm., 26: 313-316 (1964).
- Patel, R.P. y Patel, R.N.: *"Evaluation of barley starch as tablet disintegrant"*, 28: 244-247 (1966).
- Pourkavoos, N. y Peck, G.E.: *"The effect of swelling characteristics of superdisintegrants on the aqueous coating solution penetration into the tablet matrix during the film coating process"*, Pharm. Res., 10: 1363- 1371 (1993).
- Puech, A. y Serraro, J.J.: *"Disintegration tablets. Effect of the solubility of the active principle and role of various disaggregating agents"*, J. Pharm. Belg., 25: 299-308 (1970).
- Rahman, A.A. y Foulí, A.M.: *"A disintegration test apparatus for tablets"*, Egypt Pharm. Bull., 42: 369-372 (1960).
- Reich, B. y Gstirner, F.: *"Texture of starch tablets"*, Arch. Pharm., 301: 830-839 (1968).
- Reier, G.E. y Shangraw, R. F.: *"Microcrystalline cellulose in tableting"*, J. Pharm. Sci. 55: 510-514 (1966).
- Richards, J.M., U.S. pat. 216, 107 (1879).
- Ringard, J. y Guyot-Hermann, A.M.: *"Influence of formation of a hydrophilic and continuous network of starch on tablet properties. I. Repercussion on disintegration time of tablets and dissolution rate of drugs"*, J. Pharm. Belg., 33: 99-110 (1978).
- Ritschel, W.A. y Rahman, M.: *"Hydrophilization of medicinal substances and excipients for tableting"*, Australar J. Pharm., 45: S552-S553 (1964).

- Roland, M.: *"Formulation and resorption of pharmaceutical compressed tablets: triamterene"*, J. Pharm. Belg., 22: 67-94 (1967).
- Rudnic, E.M.; Kanig, J.L. y Rhodes, C.T.: *"Effect of molecular structure variation on the disintegrant action of sodium starch glycolate"*, J. Pharm. Sci. 74: 647-650 (1985).
- Rudnic, E.M.; Rhodes, C.T.; Bavitz, J.F. y Schwartz, J.B.: *"Some effects of relatively low levels of eight tablet disintegrants on a direct compression system"*, Drug. Dev. Indl. Pharm., 7: 347-358 (1981).
- Rudnic, E.M. ; Rhodes, C.T.; Welch, S. y Bernardo, P.: *"Evaluation of the mechanism of disintegrant action"*, Drug. Dev. Ind. Pharm., 8: 87-109 (1982).
- Sadjany, S.K. y Rubinstein, M.H.: *"Investigation of tableting machine variables on tablet friction and lubrication: compression and ejection speed and lag time"*, Pharmaceutical Technology Tableting Technology (Vol. 2), Ed. Horwood, London, 105-111 (1993).
- Safiulin, R.M.; Nosovitska, S.A. y Borzunov, E.E.: *"Kaolin for increasing decomposability of tablets"*, Farm. Zh., 3: 17-20 (1962).
- Sager, H.: *"Estimation of swelling materials used as disintegrating agents"*, Pharm. Acta Helv., 24: 234-239 (1949)
- Sakr, A.M. y Farrag, N.A.: *"Effect of disintegrant distribution on the physical standards of compressed tablets"*, Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed., 3: 25-33 (1975)
- Sakr, A. y Sidhom, M.: *"Direct compression of diuretic tablets. Part. 2. Efectiveness of crosslinked carboxymethylcellulose in direct compressed hydrochlorothiazide tablets"*, Pharm. Ind., 50: 105-107 (1988).

- Schulze, W.: *"Einige Ausgewählte Betrachtungen Züs Prüfung von Pulvern Granulaten Und Tabletten"*, Pharm. Zeit., 5: 180-184 (1968).
- Selkirk, A.B. y Ganderton, D.: *"Investigation of the pore structure of the tablets of sucrose and lactose by mercury porosimetry"*, J. Pharm. Pharmacol., 22: 79S-85S (1970a).
- Selkirk, A.B. y Ganderton, D.: *"Influence of wet dry granulation methods on the pore structure of lactose tablets"*, J. Pharm. Pharmacol., 22: 86S-94S (1970b).
- Selmeczi, B. y Kedvessy, G.: *"Influence of some auxiliary materials on the physical properties of water-soluble tablets "*, Acta Pharm. Hung., 38: 344-349 (1968).
- Selmeczi, B. y Kedvessy, G.: *"Study of the influence of some new additives on the physical properties of tablets"*, G. Acta Pharm. Hung., 40: 124-127 (1970).
- Seth, P.L. y Münzel, K.: *"Der Einflub verschiedener Tablettenformen und-Groben die Tablettenigenschaften"*, Pharm. Ind., 22: 7-10 (1960).
- Shekerdzhüski, R. y Tomasimi, L.: *"Ethyl cellulose in tablet making"*, Farmatsiya, 20: 28-32 (1970).
- Shteingart, M.V.; Osipova, I.D.; Nosovitskaya, S.A. y Borzunov, E.E.: *"Influence of the solubility of tableted substances on the disintegrating ability of starch"*, Farmatsiya, 19: 17-20 (1970).
- Singh, P.; Desai, S.J.; Simonelli, A.P. y Higuchi, W.I.: *"Role of wetting on the date of drug release from inert matrices"*, J. Pharm. Sci., 57: 217-226 (1968).
- Smilek, M.; Cosgrove, F.P. y Guth, E.P.: *"Some water-soluble tablet lubricants"*, Drug Stand., 23: 87-91 (1955).
- Stamm, A.: *"Choix des excipients pour formes orales solides"*, Labo pharma, Probl. Tech., 282: 1001-1010 (1978).

- Stamm, A. y Mathis, C.: *"Etude de la comprimabilité de différents excipients por compression directe"*, Sci. Pharm., 5: 245-253 (1976).
- Staniforth, J. N.: *"Powder flow in Pharmaceutics: The Science of dosage form design"*, Aulton, M. E. (Ed.), Churchill Livingstone, Edimburgo, 616-628 (1988).
- Surén, G.: *"Disintegration and dissolution studies on amylobarbitone tablets"*, Acta Pharm. Suec., 7: 483-490 (1970).
- Tanaka, N.; Matsushita, H. y Utsumi, I.: *"Relation between crystallization water of medicinals and tablets. III. On the relation between disintegration time and content of anhydrous substance of tablets with calorimeter"*, Yakugaku Zasshi, 86: 554-557 (1966).
- Train, D.: *"Some aspects of the property of angle of repose of powders"*, J. Pharm. Pharmacol., 10: 127T-134T (1958).
- Traisnel, M.: *"La fluidité des poudres en Technologie Pharmaceutique"*, 3ème Colloque de Pharmacie Industrielle, Lille, 118-155 (1971).
- U.S.P. 23, N.F. 18 Ed. Unites States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville (1995).
- Van Dooren, A.A. y Duphar, B.V.: *"Design for drug-excipient interaction studies"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 9: 43-45 (1983).
- Van Kamp, H.V.; Bolhuis, G.K.; Boer, A.H.; Lerk, C.F. y Lie-A-Huen, L.: *"The role of water uptake on tablet disintegration"*, Pharm. Acta Helv., 61: 22-29 (1986).
- Velasco, M.V.; Muñoz-Ruiz, A.; Monedero, M.C. y Jiménez-Castellanos, M.R.: *"Effect of the addition on three disintegrants on the tabletability of calcium-phosphate based materials"*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 40: 344-347 (1994).

- Velasco, M.V.; Muñoz-Ruiz, A.; Monedero, M.C. y Jiménez-Castellanos, M.R.: *"Flow studies on maltodextrins on directly compressible vehicles"*, Drug Dev. and Ind. Pharm., 21: 1235-1243 (1995).
- Vila-Jato, J.L.; Concheiro, A.; Torres, D. y Alonso, M.J.: *"Disgregantes de comprimidos: aspectos tecnológicos y biofarmacéuticos"*, A.E.F.H., XI: 133-148 (1987).
- Visavarungroj, N. y Remon, J.P.: *"Crosslinked starch as a disintegrating agent"*, Int. J. Pharm., 62: 125-131 (1990).
- Wan, L.S.C. y Prasad, P.P.: *"Studies on the swelling of composite disintegrant-methylcellulose films"*, Drug Dev. Ind. Pharm., 16: 191-200 (1990).
- Waring, M.I.; Sen, H.; Forrester, I.W. y Salmon, J.R.: *"Instrumented and computer-interfaced single-punch tablet press for the rapid evaluation of compression and lubrication behaviour"*, en Pharmaceutical Technology: Tableting technology, vol.1, Rubinstein M.H. (Ed.), Chichester (1987).
- Webster, A.R., British pat. 791: 281 (1958).
- Westerberg, M. y Nystrom, C.: *"Physicochemical aspects of drug release. XVIII. The use of a surfactant and a disintegrant for improving drug dissolution rate from ordered mixtures"*, S. T. P. Pharma, 3: 142-147 (1993).
- Willis, C.R., Jr.; Banker, G.S. y DeKay, H.G.: *"Evaluation of polymeric materials. IV. Granulating agents for compressed tablets"*, Pharm. Sci., 54: 366-372 (1965).
- Wurster, D.E. y Seitz, J.A.: *"Drug release from solids. III. Effect of a dranging surface-weight ratio on the dissolution rate"*, J. Am. Assoc. Sci. Ed., 48: 335-338 (1960).
- Yumioka, E.; Imasato, Y. y Sagara, H.: *"Studies on tablet making. (II). Effects of binder on hardness and disintegration time of tablets"*, Arch. Pract. Pharm., 24: 106-109 (1964).

Zabaria, N.; Leoveanu, O.; Pasou, M.; Bucur, F.; Mosang, A. y Pilea, V.: "*Utilization of sodium carboxymethyl cellulose in the preparation of tablets*", Ann. Pharm. Fr., 24: 275-280 (1966).