

R. 14321

T. 1063

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
NEGOCIADO DE TESIS

Queda registrado este Título de Doctor al

folio..... 6 número..... 91 del libro
correspondiente.

Sevilla,..... 27 ABR. 2001

El Jefe del Negociado

Ruiz de Alarcón

ANÁLISIS DE LA ORIENTACIÓN PREFERENTE DEL CRISTAL EN
COMPRIMIDOS: EFECTO DE LA GRANULOMETRÍA Y
CRISTALINIDAD EN COMPRIMIDOS DE ACECLOFENACO

Memoria presentada por Dña. Eulalia Eugenia Avila Ruiz
para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Sevilla 2001

i 18257628



C/ Profesor García González, s/n
41012 Sevilla (España)
Teléfono / Fax: 954 55 67 26
E-mail: galenica@fafar.us.es

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Memoria presentada por Eulalia Eugenia Avila Ruiz
para optar al grado de Doctor en Farmacia

Fdo.: Eulalia Eugenia Avila Ruiz

VºBº Los Directores de la Tesis Doctoral

Fdo.: Prof. D. Angel Muñoz Ruiz
Prof. Titular de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica de la Universidad de Sevilla

Fdo.: Profa. Dª Mª del Carmen Monedero Perales
Profa. Asociada de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica de la Universidad de Sevilla

D. Angel Justo Erbez.
Colaborador científico del C.S.I.C.



C/ Profesor García González, s/n
41012 Sevilla (España)
Teléfono / Fax: 954 55 67 26
E-mail: galenica@fafar.us.es

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

ANTONIO MARIA RABASCO ALVAREZ, Doctor en Farmacia, Catedrático de Universidad y Director del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA: Que la Memoria para optar al grado de Doctor, por la Licenciada en Farmacia D^a Eulalia Eugenia Avila Ruiz, cuyo título es “ANÁLISIS DE LA ORIENTACIÓN PREFERENTE DEL CRISTAL EN COMPRIMIDOS: EFECTO DE LA GRANULOMETRÍA Y CRISTALINIDAD EN COMPRIMIDOS DE ACECLOFENACO”, reúne todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Para que conste y a petición del interesado, firmo el presente en Sevilla a 24 de abril de dos mil uno.



CAPITULO I

DIFRACTOMETRÍA Y POROSIMETRÍA EN EL ANÁLISIS
DE LA ORIENTACIÓN PREFERENTE DEL CRISTAL Y
LA ESTABILIDAD DEL FÁRMACO EN COMPRIMIDOS.

INDICE

Introducción.....	3
Estudio de la orientación del cristal. Difracción de rayos X	5
. Estudio de estabilidad. Cámara climática	15
. Estudio de porosidad. Porosimetría de intrusión de mercurio.....	20
Objetivos	31
Material y Métodos	35
Resultados y Discusión	43
. Estudio de difracción de rayos X	49
. Aceclofenaco	54
. Acido ascórbico	69
. Teofilina	75
. Cloruro sódico	83
. Fosfato dicálcico dihidrato	91
. Análisis de distribución de componentes en el comprimido.....	97
. Análisis de la partícula	109
. Estudio de porosidad	117
. Aceclofenaco	122
. Acido ascórbico	151
. Teofilina	171
. Cloruro sódico	187
. Fosfato dicálcico dihidrato	223
. Efecto del almacenamiento	253
. Efecto de la velocidad de compresión	255
. Efecto de la concentración de excipiente	257
Conclusiones	261
Apéndice	265
Bibliografía	269

INTRODUCCIÓN

El comprimido constituye una de las formas farmacéuticas de administración oral más utilizadas en la terapia actual por sus numerosas ventajas. Existen una serie de factores que hay que tener en cuenta en el estudio de los comprimidos y que son de importancia, como la resistencia a la rotura, velocidad de disolución, disgregación, friabilidad...

Todos estos factores pueden estar condicionados de algún modo por las características propias del material y del proceso de elaboración, llegando incluso más allá, es decir, pueden verse afectados por las condiciones de almacenamiento, hasta que el paciente haga uso de él.

Los estudios realizados por muchos autores en torno al proceso de la compresión, han logrado identificar cada uno de los fenómenos a los que se ve sometido el material, y llegar a la conclusión de que no existe una única ecuación capaz de describir todo el proceso, que pueda aplicarse a cualquier sustancia.

La compresión puede describirse como una sucesión de pasos que comienza con el llenado de la matriz con el material. Una vez allí, se somete a presión dando lugar en un primer momento a un deslizamiento o reordenamiento de las partículas, aumentando su densificación, hasta alcanzar el ajuste máximo, que dependerá del tamaño y de la forma del material. A medida que continúa aplicándose presión, las partículas comienzan a sufrir deformación, que puede ser de dos tipos, *plástica* o *elástica*, pudiendo acabar o no con la *fractura* del cristal (York 1978).

Hans Hess, en un estudio sobre el efecto de la compresión en los cuerpos sólidos (1978), afirma que cuando éstos se someten a un proceso mecánico, pueden producirse cambios en la forma, a lo que se oponen las fuerzas de unión entre las partículas o *fuerzas interparticulares*. Cuando al retirar las fuerzas que producen la deformación, el cuerpo tiene la capacidad de volver a su estado original, se dice que es *elástico*. Cuando esto no ocurre, es decir, cuando después de retirar la fuerza que causa la deformación, el cuerpo no es capaz de volver a su estado original, se dice que es *plástico*. Si la fuerza que se aplica sobre un cuerpo elástico alcanza un valor superior a la fuerza intermolecular, el cuerpo no es capaz de volver a su estado original, y se convierte en plástico, por lo que puede decirse que la *condición de elasticidad* tiene un límite, que es la fuerza de unión entre las partículas.

La *fractura* de un cristal comienza por defectos en la red submicroscópica. La fragmentación no produce solamente un aumento de la superficie, sino que puede dar lugar a un cierto grado de amorfismo además de un aumento en la facilidad de reacción. A estos materiales se les denomina *frágiles*.

Un ejemplo de estos cambios es lo que ocurre con algunos excipientes, como es el caso de la lactosa, la sacarosa, etc., que durante la compresión muestran una tendencia a la fractura, mientras que las sales inorgánicas y algunos compuestos como el ácido acetil salicílico, presentan deformación plástica (Hess 1978).

Estudio de la orientación del cristal. Difracción de rayos X.

Una de las características que pueden modificarse durante el proceso de compresión, es la orientación del cristal, en el caso de que la muestra tenga carácter cristalino. En condiciones normales, los cristales tienden a adoptar una orientación aleatoria (isotropía), pero hay materiales, que debido al tratamiento mecánico al que se someten, se ven forzados a tomar una *orientación preferente*, fenómeno que puede afectar a determinadas propiedades farmacéuticas, como la compresibilidad y la resistencia a la rotura (Fukuoka y col. 1987). Esto se ve favorecido por la naturaleza de ciertos materiales con una estructura más o menos laminar.

Durante el llenado de la matriz en una máquina de comprimir excéntrica, el polvo se desliza desde la tolva llenando la cámara de compresión y enrasando posteriormente. Podría interpretarse que el polvo en estas circunstancias se encuentra dispuesto al azar o ligeramente orientado, ya que durante este paso no ha sufrido tratamiento alguno que implique una mayor orientación de sus cristales de una forma determinada.

Cuando sobre la matriz se aplica una presión, se produce un fenómeno de deslizamiento y reordenamiento del polvo, que puede propiciar en determinados materiales de carácter cristalino, un cambio con relación a su disposición aleatoria inicial y que tienda a adoptar un tipo de orientación más ordenada u orientación preferente.

Algunos de los estudios realizados últimamente analizando la orientación preferente del cristal, intentan demostrar cómo este fenómeno se produce durante el proceso de compresión y cómo además de influir las características propias de la materia, también hay que tener en cuenta cada una de las variables del proceso mecánico, dándole una gran importancia a la fuerza de compresión.

Nakagawa y col. (1979) analizan la orientación preferente de cristales, y su relación con la fuerza de compresión aplicada empleando como materia prima la aspirina®. Utilizan como técnica de análisis los rayos X, en lugar de la tradicional

microfotografía. Además hacen un estudio paralelo interrelacionando el volumen del comprimido, área superficial específica, distribución de tamaño de poro y la resistencia a la rotura. Confirman que la orientación preferente tiene lugar durante la compresión y que el grado de dicha orientación depende de determinadas propiedades de la materia, como son el tamaño y la forma que presentan los cristales. Así, los cristales delgados y aplanados muestran una tendencia mucho más marcada a adoptar una orientación preferente en una fase temprana de la compresión.

Fukuoka y col. (1987) hacen un estudio de la orientación de cristales mediante difracción de rayos X en comprimidos de ácido salicílico y aspirina®. Comparando las intensidades de difracción de la muestra del material en polvo con los resultados de los comprimidos, se ven cómo en estos últimos se produce un aumento en los valores de la intensidad de difracción de determinados planos, lo que indica que tienden a orientarse de forma paralela a la superficie del comprimido. También estudian cómo afecta la presión de compactación a la orientación del cristal y deducen que la orientación del cristal ocurre preferiblemente en la superficie de los comprimidos a relativa baja presión de compactación y varía con el aumento de la presión, presumiblemente por una destrucción y movimiento de los cristales a estas presiones.

Lin y Peck (1994) utilizan en uno de sus trabajos diferentes muestras de talco. Comparan los resultados obtenidos de cada uno de los lotes con dos patrones, uno preparado para que la orientación sea máxima, donde los planos basales (001) se disponen de forma paralela a la superficie del soporte de la muestra, y otro cuya orientación sea mínima. Además estudian los parámetros densidad aparente, densidad apelmazada y área superficial, observando que existe una relación lineal entre ellos y el grado de orientación que presenta el cristal. La muestra de talco con mayor tendencia a colocarse de forma paralela a la superficie de contacto, tiene un mayor empaquetamiento y presenta una menor área superficial. Como conclusión deducen que la muestra con mayor densidad apelmazada, tiene menor área superficial, mayor tamaño de partícula y tendencia a la orientación preferente, y menor capacidad de lubricación.

Para la realización de este trabajo, se emplea la técnica de análisis que se cree

más idónea para obtener una información precisa y fiable. En el caso de la determinación de la orientación preferente del cristal, se usa la difracción de rayos X ya que permite determinar la estructura de la materia que se trata en cada momento, y poder apreciar posibles cambios que se producen en el cristal como consecuencia del proceso de compresión y almacenamiento.

La técnica de rayos X además de la estructura, da información de la composición de la materia. Haciendo una breve reseña histórica, Röntgen descubre en 1895 la existencia de este tipo de radiación, aunque es Laue en 1912 quien aplica por primera vez los rayos X para conocer las propiedades del cristal, y Bragg en 1914 quien comienza a determinar la estructura de algunos compuestos.

Para justificar el uso de esta técnica, a continuación se explica de forma resumida su fundamento teórico.

Los rayos X son un tipo de radiación electromagnética y como tal, surgen al superponerse el campo eléctrico y el campo magnético de forma perpendicular. Están encuadrados entre los rayos ultravioletas, en la zona de baja frecuencia, y los rayos γ , en la zona de alta frecuencia. Aunque los límites de su espectro no pueden darse con unos valores numéricos precisos ya que dependen del procedimiento por el que se han obtenido, en general se considera que el intervalo de longitudes de onda (λ) va desde 10^{-5} hasta 100Å aproximadamente. Este margen se reduce ampliamente en la espectroscopía de rayos X que se usa de forma rutinaria, pasando a un rango de valores de λ de 0,1 a 25Å.

El fenómeno de la difracción de las ondas es el pilar básico de muchas técnicas empleadas para la determinación de la estructura molecular. Aquellas radiaciones que posean una λ de valor comparable al espacio entre los átomos de un cristal, pueden sufrir el fenómeno de la difracción. Los valores de estas radiaciones difractadas, dan idea de la posición de los átomos en la molécula, además de la distribución electrónica de los enlaces.

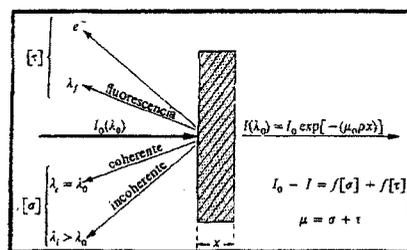
La fuente de rayos X más utilizada es el tubo de rayos X, que está constituido básicamente por una ampolla de vidrio en la que se hace vacío y que contiene un

filamento que actúa como cátodo y frente a él, un ánodo. Cuando se calienta el filamento, éste comienza a emitir electrones, que pueden acelerarse al aplicar una diferencia de potencial entre el cátodo y el ánodo. Cuando la energía que llevan estos electrones es lo suficientemente alta, al incidir sobre el ánodo, provoca la expulsión de electrones de los orbitales más profundos del átomo. La colisión da lugar a iones excitados, que emiten cuantos de radiación X cuando los electrones de orbitales externos pasan a ocupar el orbital que había quedado vacío.

Para calentar el filamento y acelerar los electrones existen circuitos separados que permiten controlar independientemente la intensidad de los rayos X emitidos y la energía o longitud de onda. La eficacia de este método es muy baja y gran parte de la energía se invierte en la producción de calor por lo que deben estar provistos de un buen sistema de refrigeración. Los rayos X son emitidos por el ánodo en todas las direcciones y se controla la salida al exterior del tubo a través de *ventanas*.

Cuando incide una radiación X sobre la materia, parte es absorbida y el resto va a dar lugar a la producción de una serie de fenómenos y como consecuencia de estos, dos tipos de radiaciones: *radiación de fluorescencia* (τ) y *radiación dispersa* (σ).

Figura 1



La radiación de fluorescencia tiene diferentes longitudes de onda y su emisión va siempre acompañada de la liberación de electrones. La radiación dispersa se divide a

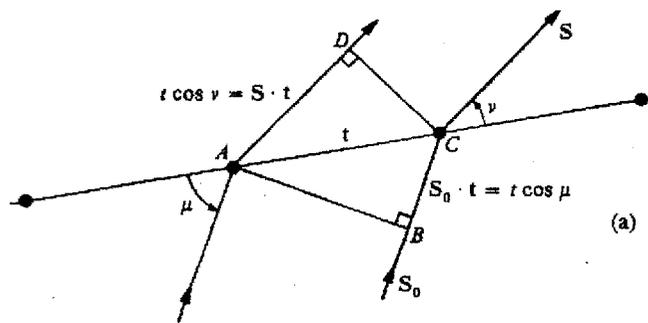
su vez en *radiación coherente*, de longitud de onda similar a la incidente, y *radiación incoherente* cuya longitud de onda es mayor a la incidente.

La radiación incidente sufre una atenuación en su intensidad al atravesar la materia ($I_0 - I$), que depende del coeficiente de absorción fotoeléctrico (τ), de la dispersión (σ) y del espesor del material (x).

Pero sin duda, de todos estos fenómenos, la *dispersión coherente* es la que más interesa ya que a través de ella se estudia el fenómeno de difracción de los rayos X.

Se denomina dirección de difracción aquella en que las ondas dispersas por un conjunto de átomos, están en fase, es decir, que sus amplitudes en un punto cualquiera de la dirección de propagación tiene la misma dirección (signo) y magnitud. Para que la radiación dispersa por dos puntos del cristal (A y C) estén en fase, debe cumplirse la condición de Laue:

Figura 2

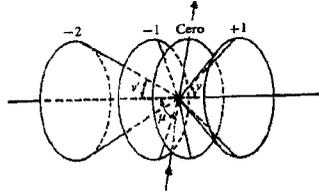


$$t (\cos \nu - \cos \mu) = n \lambda$$

$$t (S - S_0) = n \lambda$$

donde n debe ser un número entero. Si μ está fijo, el haz que se difracta puede dirigirse a cualquier dirección del espacio que cumpla que el ángulo de difracción sea ν y compatible con los posibles valores de n . Esto significa que puede formar conos coaxiales.

Figura 3

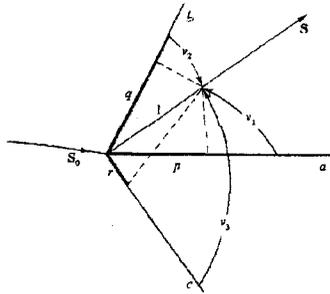


Para que se produzca difracción en una red tridimensional, deben cumplirse simultáneamente las tres condiciones de Laue:

$$\begin{aligned} a (\cos \nu_1 - \cos \mu_1) &= H \lambda & a (S - S_o) &= H \lambda \\ b (\cos \nu_2 - \cos \mu_2) &= K \lambda & b (S - S_o) &= K \lambda \\ c (\cos \nu_3 - \cos \mu_3) &= L \lambda & c (S - S_o) &= L \lambda \end{aligned}$$

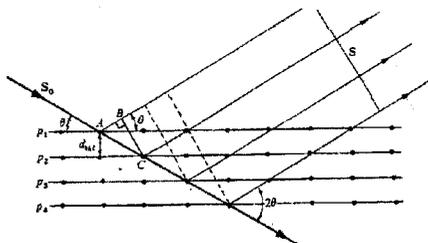
donde H K L son los índices de Miller y pueden ser números enteros cualesquiera y a, b y c son parámetros de la red. La dirección de difracción debe ser aquella en la que coincide los tres cosenos.

Figura 4



Cuando un haz de rayos X llega a la superficie de un cristal, una parte es dispersada por la capa de átomos de la superficie, pero el resto la atraviesa hasta encontrarse con una segunda capa de átomos, donde vuelve a repetirse el proceso: una parte de la radiación se dispersa y el resto atraviesa hasta otra capa más profunda.

Figura 5



Las radiaciones dispersadas estarán en fase entre sí cuando la diferencia de camino entre ellas sea un número entero de veces la longitud de onda

$$AC - AB = n \lambda$$

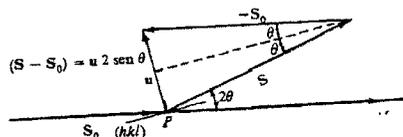
donde si $AC = d / \text{sen } \theta$ y $AB = AC \cos 2\theta$, se obtiene la expresión:

$$2 d_{hkl} \text{sen } \theta = n \lambda$$

que se denomina *ley de Bragg* y que sintetiza las tres ecuaciones de Laue.

El vector de dispersión $(S-S_0)$ (Fig. 6) tiene gran importancia en el estudio de la difracción, ya que es representativo de la variación de la dirección del rayo al incidir en el cristal. Este vector es normal a una serie de planos de índices (hkl) y por tanto paralelo al vector recíproco σ_{hkl} .

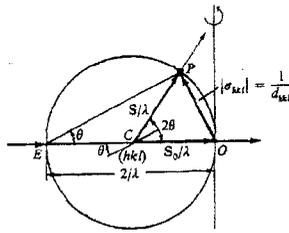
Figura 6



$$|\sigma_{hkl}| = \frac{1}{d_{hkl}}$$

Una condición generalizada para verificar la difracción, es que los vectores $(S-S_0)/\lambda$ y σ_{hkl} han de coincidir, lo que puede demostrarse gráficamente en la Figura 7, donde aparece representada la esfera de reflexión o de Ewald.

Figura 7



Para evaluar la intensidad (I) de la radiación dispersa por un átomo, tendrá que considerarse la contribución de cada uno de sus electrones. El término *factor de dispersión atómico* (f) da idea de la dispersión que sufre la radiación al incidir sobre el átomo. Matemáticamente se expresa como el cociente entre la amplitud de la onda dispersa por un átomo y por un electrón:

$$f = \frac{A a}{A e}$$

Conociendo que la intensidad es proporcional al cuadrado de la amplitud puede verificarse que:

$$f^2 = \frac{A a^2}{A e^2} \div \frac{I a}{I e}$$

Si en lugar de un átomo aislado, estudiamos la dispersión producida por un grupo de átomos, la amplitud será proporcional al factor de dispersión de cada uno, y se denomina *factor de estructura* (F_{hkl}):

$$F(hkl) = \sum_n f_n$$

donde n es el número de átomos de la celdilla unidad. Este valor no solo depende de la clase de átomos de la celdilla, sino de la posición que ocupan ya que puede dar lugar a diferencias de fase relativas ($\Delta\phi$) que deben ser tenidas en cuenta. Por esto la expresión del factor de estructura para una serie de átomos (n) situados en las coordenadas x_n , y_n , z_n pasaría a ser:

$$F(hkl) = \sum_n f_n \exp(\phi_n)$$

puesto que $\phi_n = 2\pi i (hx_n + ky_n + lz_n)$, podemos reescribir la ecuación como:

$$F(hkl) = \sum_n f_n \exp [2\pi i (hx_n + ky_n + lz_n)]$$

y la intensidad:

$$I(hkl) = |F(hkl)|^2$$

El valor de la Intensidad debe ser corregido por una serie de factores, quedando como sigue:

$$I(hkl) = F(hkl) p \frac{1 + \cos^2 2\theta}{\sin^2 \theta \cos \theta} T(\theta)$$

donde p es un factor de multiplicidad, $(1 + \cos^2 2\theta)/(\sin^2 \theta \cos \theta)$ es el factor de Lorentz-polarización y $T(\theta)$ es un factor de temperatura.

Para la preparación de la muestra, lo ideal es que el material esté constituido por cristales pequeños y desorientados. Hay casos donde no se da este requisito y los cristales no se colocan aleatoriamente sino que tienden a adoptar una orientación preferente. Este fenómeno puede producirse por dos razones principalmente, una intrínseca, propia de la naturaleza del material, que adopta una estructura laminar o acicular, lo que favorece una orientación paralela, y otra extrínseca, debido a algún tipo de tratamiento mecánico al que se somete la muestra.

Este fenómeno se hace patente también en la orientación de los vectores recíprocos que dan como resultado una variación de la densidad de los puntos de la esfera de la red recíproca. Los rayos difractados serán más intensos en la zona de mayor densidad de puntos, que se detecta en el difractograma como una variación en la intensidad de los picos característicos. Estudiando la relación de intensidades relativas producidas por un cristal que se supone orientado al azar y comparando los resultados con la intensidad relativa del difractograma de una muestra en la que busca la posible existencia de una orientación preferente, podemos demostrar si se ha producido el fenómeno (Bermúdez Polonio 1981).

Esta técnica es muy utilizada en el análisis de minerales de arcilla, donde su morfología laminar propicia la formación de agregados orientados. En estos casos, para la preparación de las muestras, se utilizan dispositivos centrífugos, aunque también puede obtenerse por técnicas de succión o el uso de *presión*. Con frecuencia, para estos materiales, se recurre a la sedimentación de un volumen determinado de muestra en suspensión, dejando que se depositen las partículas sobre una placa de vidrio o portaobjetos. La muestra de mineral de arcilla orientada da lugar en el difractograma a la disminución o incluso desaparición de ciertas reflexiones. Cuando lo que se pretende es hacer una determinación cuantitativa, se busca que la orientación sea totalmente aleatoria. Lo complicado de estos ensayos es obtener una muestra formada por cristales dispuestos al azar (Besoain 1985).

El procedimiento que se emplea en este estudio consiste en comparar los espectros de los comprimidos, con relación a un espectro patrón donde las partículas se

disponen teóricamente al azar y con otro patrón en el que las partículas se someten a un proceso de suspensión y posterior sedimentación, favoreciendo así la formación de un depósito plano, donde predomine una orientación determinada.

Estudio de estabilidad. Cámara climática.

En relación a la estabilidad del comprimido, son muchos los trabajos que estudian cómo el envejecimiento puede producir alteraciones en las características del fármaco, tanto en lo referente a sus propiedades fisico-químicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Para acelerar el envejecimiento y poder estudiar más fácilmente su efecto en el material, se almacena la muestra bajo unas determinadas condiciones de humedad y temperatura, obteniendo así un resultado extrapolable, en un corto intervalo de tiempo.

La cámara climática permite el estudio de la estabilidad, a distintas temperaturas y condiciones de humedad, tanto para preparados galénicos (polvos, extractos...) como de formas farmacéuticas (en nuestro caso, los comprimidos). Para alcanzar el calor necesario, se hace pasar una corriente de aire previamente calentado por un sistema eléctrico, mientras que para alcanzar la humedad necesaria, se introduce en la cámara vapor de agua a partir de agua destilada.

Lin y Hou (1992) sugieren que el envejecimiento afecta al control de la liberación en comprimidos de salbutamol con Eudragit® y fosfato cálcico, por compresión directa. Evalúan la dureza, resistencia a la rotura, disolución y disgregación, y además, comprueban que la velocidad de liberación decrece a medida que aumenta el envejecimiento.

Sánchez y col (1992) analizan el efecto de la humedad y el empaquetamiento en la velocidad de disolución de la teofilina, llegando a la conclusión que la liberación después del almacenamiento, depende de la formulación y de las condiciones a las que se ha sometido.

Hay autores, como Alderborn y Ahlneck (1991), que estudian el efecto de la

humedad en la resistencia a la rotura en comprimidos. Utilizan como material de estudio comprimidos de sucrosa, cloruro sódico y fosfato dicálcico dihidratado, almacenándolos durante un periodo de 168 horas. En los comprimidos de sucrosa y cloruro sódico, el aumento de la humedad durante el almacenamiento, da lugar a un aumento en la resistencia a la rotura del comprimido, aunque si se almacena a una humedad por encima de la humedad relativa crítica, la resistencia a la rotura disminuye. Mientras tanto, el fosfato dicálcico no se ve afectado ni por las condiciones ni por el tiempo de almacenamiento. Interpretan que los cambios de la resistencia a la rotura durante el almacenamiento se deben a un reordenamiento del material, que se ve favorecido o mediado por la absorción de agua.

Knapczyk (1993) utiliza diferentes concentraciones de un excipiente de compresión directa, el quitosan, para calcular qué influye en las propiedades de flujo. También estudia el efecto del almacenamiento en la velocidad de disgregación y en la resistencia a la rotura del comprimido. Cuando la concentración del excipiente es del 50%, la velocidad de disgregación disminuye tras un largo tiempo de almacenamiento, mientras que cuando la concentración es del 66%, no se ve afectada la disgregación, aunque sí disminuye la dureza del comprimido.

Nduele y col (1993) analizan el efecto de diferentes condiciones de humedad y temperatura en distintas propiedades de varios tipos de almidones, como el tamaño de partícula, la cristalinidad, propiedades de flujo, capacidad de hinchamiento aparente... El tamaño de partícula no se modifica significativamente aunque sí las propiedades de flujo, que se ven desfavorecidas. La cristalinidad solo se ve afectada en determinados tipos de almidones. Como conclusión, puede decirse que las condiciones de almacenamiento en relación a la humedad y temperatura a las que se somete la muestra, influyen notoriamente en las propiedades físico-químicas de los almidones estudiados.

En muchos de los casos donde se observan alteraciones en las propiedades físicas o químicas de sustancias, estas son debidas a la humedad a la que somete la sustancia durante el almacenamiento. Landi y col (1993) analizan cómo comprimidos de distintas celulosas microcristalinas, realizados por compresión directa, cuando se

almacenan a una humedad relativa alta, experimentan importantes cambios en sus propiedades mecánicas y en la liberación del principio activo, que se atribuye a la interacción de la celulosa con el agua.

Lin (1990) estudia cómo afecta la humedad y el tipo de ciclodextrina utilizada, en la formación de complejos de inclusión y el comportamiento de cristalización de estas mezclas.

Lausier y col., (1976) analizan el envejecimiento de comprimidos de fosfato cálcico dibásico dihidratado como matriz y una pequeña cantidad de amaranto como contraste. Hacen dos lotes, almacenándolos a diferente temperatura y humedad (25°C y 50% de humedad relativa y 45°C y 75% de humedad relativa). Se realiza una evaluación periódica determinando el peso, las dimensiones, la resistencia a la rotura, el tiempo de disgregación y el de disolución (según las normas USP). Los comprimidos almacenados a 25°C y 50% de humedad relativa experimentan un aumento lineal en la velocidad de disolución y disgregación aunque el resto de los parámetros no muestran cambios significativos después de 16 semanas. En cambio, los almacenados a 45°C y 75% de humedad relativa sí muestran un cambio sustancial en el resto de los parámetros, apareciendo manchas, pérdidas notables de peso y complejos cambios en la disolución y disgregación que puede explicarse por un proceso de pérdida de agua de hidratación.

En relación a comprimidos elaborados por granulación húmeda, Molokhia y col. (1987), estudian cómo se afectan durante el envejecimiento por el contenido en humedad de los granulados. El almacenamiento, en este caso, induce cambios en la resistencia a la rotura y velocidad de disgregación dependiendo de la cantidad de humedad del producto inicial. Se produce un aumento en la resistencia a la rotura que induce un aumento en el tiempo de disgregación y decrece por tanto la velocidad de liberación del fármaco. Aquellos comprimidos elaborados con un bajo contenido en humedad, apenas sufren alteraciones en estas propiedades durante el almacenamiento.

En un estudio más concreto de las posibles alteraciones que puede sufrir un cristal, Huang y col. (1991) utilizan tres lotes de N-(2,2-difeniletíl) adenosina, dos de

ellos de carácter cristalino y el tercero amorfo. Estudian cómo el almacenamiento bajo condiciones normales durante 15 meses, produce cambios en las propiedades físicas del cristal aunque la forma amorfa aparentemente no se ve afectada. Aparece un descenso en la velocidad de disolución de los lotes cristalinos y si se elimina el factor de diferencia de tamaño de partícula, se ve que las dos formas cristalinas muestran diferentes velocidades de disolución intrínsecas. Los mismos autores amplían su estudio (1991) utilizando el mismo material y sometiéndolo a las mismas condiciones de almacenamiento, observando que mientras que la forma amorfa presenta una biodisponibilidad del 90%, en las formas cristalinas esta es escasa o casi nula.

Matthews y col. (1989) observan desarrollo de cristales de carbamacepina en la superficie de un comprimido conteniendo ácido esteárico, cuando se almacena a 50°C y a 80°C, pero no así cuando la temperatura que se utiliza durante el almacenamiento es de 35°C.

Nakagawa y col (1978) analizan el comportamiento en la disolución y disgregación de comprimidos de hidrato de berberine dihidratada y tetrahidratada. Se conoce que la velocidad de disgregación de las dos sustancias son respectivamente 30 y 4 minutos. Cuando se almacenan bajo unas condiciones de 20°C y una humedad relativa del 75%, la forma dihidratada se transforma en tetrahidratada y como consecuencia da lugar a una disminución del tiempo de disgregación. Por el contrario, cuando se almacena a 50°C, la forma tetrahidratada pasa a dihidratada y el tiempo de disgregación aumenta. Los mismos autores hacen un estudio de esta sustancia en diferentes grados de hidratación y evalúan cómo las condiciones de almacenamiento influyen sobre cada una de ellas. Las formas anhidras y monohidratadas son altamente higroscópicas y en unas condiciones de un 12% de humedad relativa sufren una transformación pasando a dihidratadas. Estas formas dihidratadas son relativamente higroscópicas y requieren alta concentración de humedad para que pase a estado tetrahidratado. Jugando con este fenómeno, hacen la reacción inversa y pasan la tetrahidratada a dihidratada cuando se almacena bajo un intervalo de temperatura de 40 a 70°C, a monohidratada cuando se almacenan a 80°C y anhidra a 90°C. Encuentran

que bajo condiciones normales de almacenamiento tanto la forma anhidra como la monohidratada no pueden aparecer de forma estable por su alto grado de higroscopicidad.

Aunque es bien conocido que el envejecimiento puede alterar muchas propiedades de los comprimidos como son el espesor (Gordon y col. 1993), dureza, resistencia a la rotura, friabilidad, velocidad de disolución y disgregación (Ritthidej y col. 1994; Pandit y col. 1994), así como aparición de procesos de cristalización (Aso y col. 1993), formas metaestables (Ketolainen y col. 1995), procesos de hidratación y deshidratación..., no se conoce si bajo estas condiciones pueden alterar las características del cristal con relación a su orientación. Por esto y porque es un tema interesante, se incluye en este estudio el análisis de la estabilidad del cristal haciendo un seguimiento del comprimido durante su almacenamiento bajo unas condiciones determinadas.

Estudio de la porosidad. Porosimetría de intrusión de mercurio.

Otro de los capítulos de este trabajo es la determinación de la porosidad de los comprimidos. Cuando la muestra se somete a presión, en teoría, las partículas tienden a organizarse hasta conseguir un empaquetamiento perfecto, pero en realidad aparecen huecos o poros a lo largo del comprimido, cuyo número y distribución de tamaño, tiende a disminuir a medida que aumenta la presión aplicada. Numerosos trabajos han confirmado la estrecha relación existente entre la porosidad y la presión (Carli y col 1980; Duberg y Nyström 1985), interpretándose el descenso de la porosidad y el aumento de la compactación por un reordenamiento de las partículas, deformación plástica, deformación elástica y fragmentación.

Ondari y col. (1988) estudian cómo el aumento de la fuerza de compresión afecta a la velocidad de disolución, produciendo un descenso de la misma. Se cree que este efecto es debido a un descenso de la porosidad del comprimido y/o un aumento en las interacciones entre las partículas.

Un aspecto a tener en cuenta durante el estudio de la porosidad, es la materia prima de la que se parte y el tratamiento de esta antes de comprimirse. De Boer y col. (1986) utilizan el porosímetro de mercurio como técnica para determinar el área superficial de los poros de comprimidos de α -lactosa. Obtienen como resultado que aquellos comprimidos fabricados a partir de pequeño tamaño de partícula, son más fuertes y muestran mayor área superficial que aquellos que tienen mayor tamaño de partícula. Por tanto existe una relación lineal entre la resistencia a la rotura del comprimido y el área superficial de poro. Concluyen que tanto el tamaño de partícula inicial como la presión aplicada durante la compresión, son los responsables de la resistencia a la rotura.

Cuando los comprimidos se hacen por compresión directa del polvo, por lo general muestran un estrecho margen de tamaño de poro, mientras que si se parte de material sometido a granulación bien sea por vía seca o por vía húmeda, se produce un

claro aumento en esta distribución, la cual depende a su vez de la presión aplicada durante la granulación. Selkirk y Ganderton (1970a), estudian la porosidad de comprimidos preparados a partir de polvo no granulado y granulado. Aquellos elaborados a partir de polvo no granulado muestran una estrecha distribución de tamaño de poro decreciendo dentro de un intervalo de presión aplicada, mientras que los fabricados a partir de polvo granulado presentan un amplio rango de tamaño de poro. Los comprimidos elaborados a partir de granulados grandes y comprimidos a baja presión, muestran una distribución bimodal de la porosidad. Un descenso en el tamaño y la fuerza aplicada durante la granulación y un aumento en la fuerza de compresión da lugar a comprimidos más parecidos a los obtenidos a partir de la compresión del polvo no granulado.

Además de la diferencia en la porosidad que aparece cuando se usa la granulación con respecto al polvo, hay que analizar también dentro de la granulación, la vía que se ha utilizado, es decir, vía húmeda o vía seca. Selkirk y Ganderton (1970b) estudian cómo influye la granulación vía húmeda y vía seca en la porosidad de los comprimidos. Mientras que el método de la granulación por vía seca utiliza la compresión para dar lugar a una cohesión entre las partículas, en la granulación por vía húmeda las partículas son enlazadas por puentes sólidos que se forman durante el secado de una mezcla de polvo humedecido.

En un trabajo de Zoglio y Carstensen (1983) sobre la porosidad en comprimidos a partir de granulación húmeda, observan que existe una distribución bimodal del tamaño de los poros, es decir, una población de macroporos y de microporos.

Riepma y col. (1993) estudian las propiedades de consolidación y compactación de granulados de lactosa fabricados por granulación húmeda. Los resultados muestran que, por lo general, comprimidos realizados a partir de granulados de pequeño tamaño, presentan poros más finos y mayor resistencia a la rotura. Mantienen que la influencia del material de partida en la resistencia a la rotura del comprimido no puede explicarse a partir de la medida del área superficial por

permeametría ni porosimetría de mercurio, sino que depende de la estructura interna del granulado.

Los valores de porosidad y distribución de tamaño de poro en comprimidos elaborados a partir de granulados de manitol, lactosa y glucosa, varía tras la adición de diferentes cantidades de líquido durante la granulación (Juppo y Yliruusi 1994).

Hay otros factores que se cree pueden influir también en la porosidad. En un estudio realizado por Riippi y col. (1992) se evalúa la medida del porosímetro de alta presión en el estudio de la microestructura de comprimidos de citrato de eritromicina, analizando el efecto de la fuerza de compresión aplicada así como la velocidad en la porosidad de los comprimidos. Obtienen como resultado que tanto la resistencia a la rotura como la velocidad de disgregación guardan una estrecha relación con los parámetros de porosidad, aunque la velocidad de compresión utilizada, en este caso, no guarda una correlación significativa con ninguno de los parámetros utilizados.

Uno de los trabajos más recientes de porosimetría (Juppo 1996a) estudia cómo además de la presión hay que tener en cuenta la velocidad de compresión y la cantidad de líquido que se añade durante la granulación de la materia prima (lactosa, glucosa y manitol). En relación a la fuerza de compresión, se ve que afecta a todos los parámetros, salvo al área superficial total de los comprimidos de lactosa. Los cambios en la microestructura con relación a la presión se observa particularmente en la distribución volumen-tamaño de poro del comprimido ($Dv(d)$). La velocidad de compresión en este caso afecta claramente al volumen total de poro de los comprimidos de lactosa, si bien también se detectan variaciones en la media del diámetro de los poros en los comprimidos de manitol, glucosa y lactosa cuando se realiza la granulación con poca cantidad de líquido. Esto indica que durante la compresión, los fenómenos que ocurren tienen una dependencia con la velocidad que se aplica.

Son muchas las técnicas que se utilizan para la determinación de la porosidad o la densificación del material durante la compresión, como el picnómetro de helio, que proporciona el valor de la densidad real de la muestra, o el método de adsorción de gas o permeametría, que da información del área superficial específica, que es una medida

de la densificación. Uno de los inconvenientes que presentan estas técnicas, es que no son capaces de determinar la distribución de los poros, es decir, que pueden medir la cantidad de espacio poroso, aunque no el tamaño que tienen y cuantos hay de cada uno. Para resolver este problema se usa el porosímetro de mercurio, que es capaz de medir en un amplio rango de tamaño de poro.

El método del porosímetro de mercurio requiere la evacuación del aire presente en la muestra y posterior presurización para forzar al mercurio dentro de los poros. La medida del volumen introducido, nos dará idea de la cantidad y distribución de los poros de la muestra. Este método trabaja con una ecuación denominada ecuación de Washburn:

$$P r = - 2 \gamma \cos \theta$$

Existen varias formas de obtener la ecuación de Washburn, una de ellas es suponiendo un poro de sección circular de radio r , donde la tensión superficial γ , actúa forzando al líquido *no mojante* (en este caso el mercurio), fuera del poro. La fuerza desarrollada debido a la tensión interfacial, es el producto de la tensión superficial γ del líquido, y la circunferencia del poro ($2\pi r$):

$$F = 2 \pi r \gamma$$

La tensión interfacial actúa tangente al ángulo de contacto θ y por tanto el componente de la fuerza que conduce al mercurio fuera del poro vendrá dado por:

$$F_{out} = 2 \pi r \gamma \cos \theta$$

El componente de la fuerza que conduce al mercurio dentro, puede expresarse

como el producto de la presión aplicada y el área de sección del poro, y es opuesta a la F_{out} :

$$-F_{in} = P \pi r^2$$

En equilibrio:

$$-P \pi r^2 = 2 \pi r \gamma \cos \theta$$

$$P r = - 2 \gamma \cos \theta$$

Otras de las utilidades de esta ecuación, es el cálculo del trabajo requerido para forzar al mercurio dentro del poro. Debido a la alta γ del mercurio, este tiende a *no mojar* más superficies y debe ser forzado a entrar en el poro. Cuando se fuerza bajo presión para que se introduzca el mercurio en un poro de radio r y de longitud l , se requiere un trabajo que es proporcional al aumento de la superficie expuesta a las paredes del poro. Asumiendo que el poro tiene una geometría cilíndrica, puede expresarse como:

$$W = 2 \pi r l \gamma \cos \theta$$

Cuando un volumen de mercurio (ΔV), es forzado dentro de un poro bajo presión externa (P), el trabajo requerido será:

$$W = -P \Delta V = -P \pi r^2 l$$

(Negativo porque se produce una disminución del volumen)

En equilibrio:

$$2 \pi r \gamma l \cos \theta = -P \pi r^2 l$$

$$P r = - 2 \gamma \cos \theta$$

Puesto que γ y θ son constantes, puede decirse que el aumento de la presión, dará lugar a la intrusión del mercurio en poros más pequeños.

Ritter y Drake en 1945, son los primeros en desarrollar un porosímetro de mercurio de alta presión y medir el ángulo de contacto entre el mercurio y una serie de materiales, determinando unos valores entre 135° y 142° y tomando como promedio 140°. A partir de estos valores de θ y $\gamma = 480 \text{ erg/cm}^2$, convirtieron la ecuación de Washburn en la siguiente expresión:

(P = psi y r = micrometros)

$$r = \frac{106.7}{P}$$

De una forma rápida y sencilla, como ya se ha comentado, el porosímetro lo que pretende es extraer todo el gas de la muestra (con la ayuda de una bomba de vacío), y luego forzar al mercurio dentro de los poros, aplicando presión. En un primer momento, la información que aporta, es una representación del volumen de mercurio introducido en cada intervalo de presión aplicada, que se conoce como porograma o más comunmente *curva intrusión-extrusión*: *curva de intrusión* para definir el cambio de volumen con el aumento de presión, y *curva de extrusión* para indicar el cambio de volumen con el descenso de la presión (Lowell y Shield 1983a).

La Figura 8 (pag. 27) muestra la típica curva de porosimetría de volumen

acumulativo, frente a la presión (abcisa inferior) y el radio de poro (abcisa superior), de una muestra de un polvo. Dependiendo de la forma, tamaño, distribución y empaquetamiento geométrico de las partículas, existirán varios espacios interparticulares de diferentes dimensiones y formas que se llenan progresivamente a medida que aumenta la presión. La Figura 9 (pag. 27) es un ejemplo de una curva intrusión-extrusión con una muestra de un único tamaño de radio de poro, mientras que la Figura 10 (pag. 27) muestra una distribución continua de tamaño de poro.

A pesar de que las curvas varían dependiendo del material utilizado, todas tienen una serie de características en común (Lowell y Shields 1983b):

- 1.- En la muestra de polvo poroso la intrusión tiene lugar a baja presión, por la penetración del mercurio entre los espacios interparticulares. La intrusión adicional ocurre a presión más alta, en los poros dentro de las partículas.
- 2.-Todas las curvas de porosimetría muestran histéresis. Esto indica que el camino seguido por la curva de intrusión no es el mismo que el seguido por la de extrusión. A una presión dada, el volumen indicado en la curva de extrusión es mayor que en la curva de intrusión y para un volumen dado, la presión indicada en la curva de intrusión es mayor que en la curva de extrusión.
- 3.-Después de completar el primer ciclo de intrusión-extrusión, algo de mercurio queda retenido en la muestra.
- 4.-Después del primer ciclo, continúa apareciendo histéresis, pero finalmente se cierra. En la mayoría de las muestras esto se produce tras el segundo ciclo.
- 5.-Cada paso en la curva de intrusión, tiene su correspondiente paso en la curva de extrusión a presión más baja.

Existen varias teorías que intentan explicar el fenómeno de la histéresis y del atrapamiento de mercurio en los poros. Lowell y Shields (1983c), demuestran que puede alcanzarse la superposición de las curvas de intrusión-extrusión del volumen frente al radio ajustando el ángulo de contacto de intrusión θ_i , a un ángulo de extrusión

θ_e . (El resultado se ilustra en las Figuras 11 y 12, pag. 28). También se ha postulado que la histeresis de la gráfica P/V, es debido al potencial de poro (U), que impide la extrusión completa del mercurio. Cuando el mercurio se introduce dentro de un poro, con ángulo de contacto θ , adquiere un aumento de la energía libre interfacial. Cuando la presión decrece, el mercurio comenzará a salir del poro a presión P_e , reduciendo el área interfacial y simultáneamente el ángulo de contacto, decreciendo así espontáneamente la energía libre interfacial.

Existen diferentes modelos de porosímetro de mercurio con una serie de componentes esenciales, que aunque pueden variar, son comunes para cada aparato:

- 1.-Celda que contenga la muestra.
- 2.-Dilatómetro que detecta las variaciones del nivel de mercurio durante la intrusión-extrusión.
- 3.-Aparato de vaciado y llenado de aire (bomba de vacío), para recoger el aire atrapado en los poros y transferir mercurio dentro de la muestra.
- 4.-Generador de presión.
- 5.-Vasija de alta presión para contener la muestra de la celda.

El ensayo se divide en dos partes que después se analizan conjuntamente. En una primera parte se utiliza el Austoscan Filling-Aparatus para el registro del volumen de intrusión del mercurio a baja presión. Este aparato puede alcanzar una presión de 25 PSI, que corresponde a un radio de poro de aproximadamente 70.000A. Lo que se persigue en este apartado es poner en contacto la muestra con el mercurio y llenar los poros de mayor radio. Una vez completada esta fase, la muestra se analiza en el Austoscan 33. Este aparato permite aplicar una presión de 33.000 PSI lo que supone que el mercurio puede introducirse en poros de radio de aproximadamente 32A (0.0032 μm).

El sistema Softwear acoplado a todo el proceso, permite recoger la información y trabajar con ella, obteniendo una amplia información sobre la microestructura de la muestra.

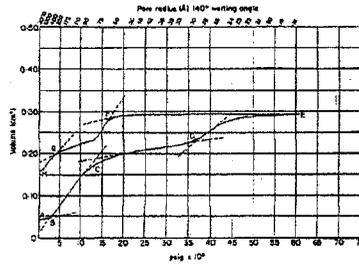


Figura 8: Curva intrusión-extrusión de porosimetría de mercurio de volumen acumulativo, frente a la presión y radio de poro.

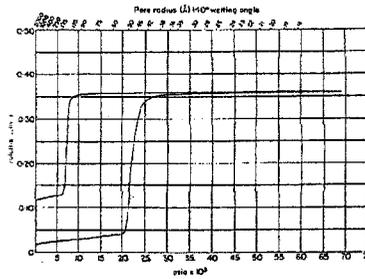


Figura 9: Curva intrusión-extrusión de porosimetría de mercurio de una muestra con un único tamaño de radio de poro.

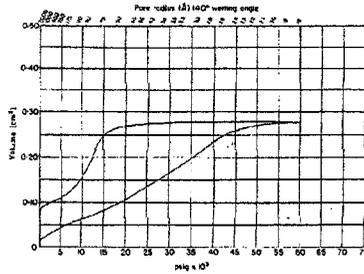
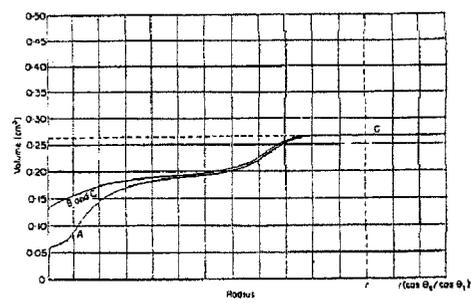
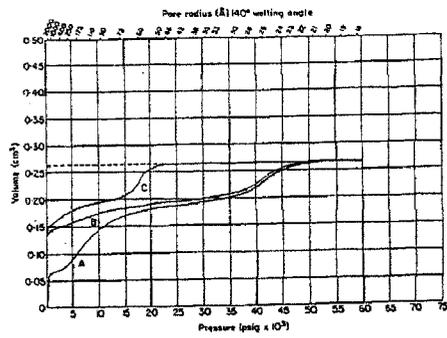


Figura 10: Curva intrusión-extrusión de porosimetría de mercurio de una muestra con una distribución continua de tamaño de poro.



Figuras 11 y 12: Curvas acumulativas de volumen de mercurio frente a presión aplicada y radio de poro.

OBJETIVOS

1.- Efecto de la velocidad de compresión y almacenamiento en la orientación preferente del cristal, en comprimidos elaborados a porosidad teórica cero.

2.- Análisis dinámico microestructural de los comprimidos durante un estudio de estabilidad, bajo condiciones de porcentaje de humedad relativa y temperatura establecidas.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

En la Tabla 1 aparece el nº de lote y origen del material que se utiliza en este estudio.

MATERIAL	Nº LOTE	ORIGEN
Aceclofenaco	95064	Prodesfarma, Barcelona, España
Acido ascórbico	93010642	Takeda Europe GmbH, Hamburg, Germany
Teofilina	54H0640	Sigma Chemicals Co., St Louis, MO, USA
Cloruro sódico	43110	FF-Chemicals, Yli-li, Finland
Fosfato dicálcico dihidrato	L028 S	E. Mendell Co., Paterson, NY, USA
Maltrin® QDM 500	357-96	G.C.P., Muscatine, Iowa, USA

MÉTODOS

Los fármacos en este estudio se intentan compactar directamente, sin adicionar excipientes de compresión directa, a porosidad teórica cero. En aquellos casos en los que surgieron problemas tecnológicos se realizaron mezclas de los mismos con una variedad de maltodextrina para compresión directa. La selección de este excipiente se realizó tomando como criterios la buena compactabilidad (Parrot 1989) y la ausencia de cristalinidad (Li y Peck 1990) que pudiera interferir con el estudio de cristalinidad del fármaco.

Caracterización del material.

El análisis de la morfología de la partícula se realizó con un microscopio electrónico Philips XL-30 (Philips, The Netherlands). Las muestras se prepararon previamente recubriéndolas de carbón en un evaporador Edwards AUTO-306.

Para el análisis de la difracción que se usa como patrón, tanto del cristal dispuesto de forma aleatoria como del cristal forzado a tomar una orientación preferente, se utilizó un aparato de rayos X SIEMENS D-5000 (Siemens, Germany). La radiación empleada fue $\text{CuK}\alpha$, con velocidad de giro del detector de $1^\circ/\text{minuto}$ y monocromador de haz difractado de LiF .

Obtención del comprimido.

Las mezclas se realizaron con una mezcladora tipo Turbule T2C-mixer (Turbule, Bachofen, Switzerland). El tiempo de mezclado fue de cinco minutos.

Los comprimidos se elaboraron a partir de los materiales en un simulador de compactación (PuuMan Oy, Kuopio, Finland) con punzones de 10 mm de diámetro. Los perfiles de compactación fueron ciclos con velocidad de desplazamiento del punzón superior constante. El punzón inferior no se desplaza durante la compresión uniaxial del lecho de polvos. Se usan dos velocidades de compresión, una rápida de 156 mm/s, que se indica en los lotes como F, (salvo en el aceclofenaco que se elabora a 54 mm/s debido a problemas de laminado) y una velocidad lenta de 4 mm/s, que se indica como S. La cantidad de material a comprimir en cada caso fue la necesaria para obtener comprimidos de 2 mm de altura con porosidad teórica cero. El desplazamiento del punzón superior se ajustó para obtener una mínima distancia entre punzones de 2000 (10) μm . El llenado de la matriz se hizo de forma manual y las paredes se lubricaron con una suspensión

al 5% de estearato magnésico en acetona.

Para realizar este estudio se elaboran 18 lotes de comprimidos cuya composición se indica en la Tabla 2:

	Aceclofenaco (%)	Maltodextrina (%)	Velocidad de Compresión
2 M F	80	20	RAPIDA
2 M S	80	20	LENTA

	Acido Ascórbico (%)	Maltodextrina (%)	Velocidad de Compresión
3 M F	80	20	RAPIDA
3 M S	80	20	LENTA

	Teofilina (%)	Maltodextrina (%)	Velocidad de compresión
5 M F	80	20	RAPIDA
5 M S	80	20	LENTA

	Cloruro sódico (%)	Maltodextrina (%)	Velocidad de Compresión
1 F	100	-	RAPIDA
1 S	100	-	LENTA
1 M F	80	20	RAPIDA
1 M S	80	20	LENTA
1 M 40 F	60	40	RAPIDA
1 M 40 S	60	40	LENTA

	Fosfato dicálcico dihidrato (%)	Maltodextrina (%)	Velocidad de Compresión
7 F	100	-	RAPIDA
7 S	100	-	LENTA
7 M F	80	20	RAPIDA
7 M S	80	20	LENTA
7 M 40 F	60	40	RAPIDA
7 M 40 S	60	40	LENTA

Condiciones de almacenamiento.

Para almacenar las muestras se usa una cámara climática Sanyo Gallenkamp PLC estableciéndose unas condiciones de 20 % de Humedad Relativa (H.R.) y 20°C de Temperatura, monitorizándose el registro de las condiciones.

Ensayos de comprimidos.

El aparato de rayos X que se utiliza para el estudio de cristalinidad en la superficie de los comprimidos es un SIEMENS D-5000 (Siemens, Germany). La radiación que se emplea es $\text{CuK}\alpha$, la velocidad de giro del detector es de 1°/minuto y el monocromador de haz difractado es de LiF. Para la difracción en ángulo rasante se utiliza un ángulo de incidencia " α " de 1°, salvo en el caso de los comprimidos que contienen fosfato dicálcico dihidrato en los que hubo que realizar barridos a diferentes ángulos de incidencia hasta encontrar el óptimo, que fue de 5°.

En el ensayo de porosidad se utiliza el porosímetro de intrusión de

mercurio Quantachrome Autoscan 33, la medida se realiza en el intervalo de presiones de 0,6 a 33.000 psi. Este intervalo se corresponde de acuerdo con la ecuación de Washburn con un radio de poro de $2 \cdot 10^6$ hasta aproximadamente 32 A. El procesamiento de los datos obtenidos en cada medida se hace a través del Software Quantachrome Autoscan PORO2PC, versión 2.17.

Los ensayos de porosimetría se realizan utilizando un portamuestras de vidrio calibrado tanto vacío como lleno de mercurio, dando unos pesos de 34,896 y 35,313 gramos respectivamente. Para cada ensayo se emplean 2 comprimidos que se trocean y pesan antes de introducirlos en el portamuestras.

El espesor y diámetro de los comprimidos se mide mediante un micrometro MITUTOYO MDC-25P (Mitutoyo Corporation, Japan) con un intervalo de medida de 0 a 25 mm y una precisión de 0,001 mm.

El microscopio electrónico utilizado para el tratamiento de imágenes de la superficie de comprimidos, es un Philips XL-30 (Philips, The Netherlands). Los comprimidos se preparan colocándolos sobre una lámina adhesiva de carbón y recubriéndolos de carbón en un evaporador Edwards AUTO-306. Se utilizan dos detectores, SE o detector de electrones secundarios que mide el relieve de la superficie, y el detector BSE o detector de retrodispersión capaz de diferenciar cada uno de los componentes. A este último detector se le acopla un analizador de imagen que proporciona información sobre la composición distribución y características de las partículas que constituyen la muestra.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo se agrupan en varios bloques, por un lado aquellos obtenidos por el análisis de la difracción de rayos X, en el seguimiento de la posible orientación preferente del cristal durante la compresión y posterior almacenamiento, en otro apartado los resultados del análisis microscopio de la partícula y por último, los estudios de porosidad de los comprimidos.

Antes de conocer los resultados se puede dar una breve descripción de las sustancias que se usan. La materia prima elegida para la elaboración de comprimidos se caracteriza por su cristalinidad, salvo una de ellas, la Maltodextrina, que se usa como excipiente por su buena compactabilidad, aunque en este estudio en particular se emplea principalmente por su carácter amorfo. Esto permite analizar el cristal de la sustancia de interés a distintas concentraciones, añadiendo un excipiente que no influya o intervenga en la medida, a la vez que facilita la elaboración de comprimidos.

A continuación se citan las sustancias utilizadas con una breve descripción de sus cualidades más importantes y la razón por la que se usan en este estudio.

El *Aceclofenaco* ó 2-[(2,6-Diclorofenil)amino]fenilacetoxiacido ($C_{16}H_{13}O_4NC_{12}$), se emplea en este estudio porque es un fármaco de reciente síntesis, con patente española. Se incluye dentro del grupo de los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) que son fármacos que muestran una potente actividad antiinflamatoria y analgésica, aunque al contrario de lo que ocurre con la mayoría del grupo, el aceclofenaco parece que no causa trastornos gastrointestinales. Se sintetiza como un cristal incoloro, cuyo punto de fusión se alcanza a los 150-151°C y se altera fácilmente con la luz (Alvarez-Larena 1992). En relación a sus propiedades cristalinas se conoce que pertenece al sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$ y los valores de los parámetros más característicos del monocristal son para $a = 12,279$; $b = 8,223$ y $c = 15,504$ Å, el valor de los ángulos $\alpha = \gamma = 90^\circ$ y $\beta = 96,16^\circ$.

Para hacer una pequeña aclaración, los parámetros a , b y c corresponden a los valores de las tres aristas del cristal incluidas en los ejes x , y , z , mientras que α , β y γ son los valores de los ángulos que forman.

El *Acido Ascórbico* ó vitamina C ($C_6H_8O_6$) se presenta como un compuesto blanco, cristalino, muy soluble en agua y se oxida fácilmente cuando se pone en presencia de la luz y el aire, acelerándose aun más cuando se aplica calor o se añaden determinadas sustancias como enzimas oxidativas, hierro o cobre. Actualmente se obtiene por síntesis a partir del sorbitol. Es necesario para la formación del colágeno intercelular y su déficit produce el escorbuto (Vanderven y col. 1985). Cristaliza en el sistema monoclinico, su grupo espacial es $P2_1$, y los valores de $a = 17,34$; $b = 6,28$ y $c = 6,41$ Å; $\alpha = \gamma = 90^\circ$ y $\beta = 98,73^\circ$ (Anexo 1, pag. 265).

La *Teofilina* ($C_7H_8N_4O_2$) ó 3,7-Dihidro-1,3-Dimetil-1*H*-purina-2,6-diona, es una sustancia que se encuentra en el té aunque en cantidad demasiado pequeña como para constituir una fuente de obtención óptima, por lo que recurre a la síntesis. Se presenta como un polvo blanco, cristalino, inodoro, con sabor amargo y estable en contacto con el aire. Su punto de fusión oscila entre los 270 y 274°C y presenta una solubilidad de 1 g en 120 ml de agua y 80 ml de alcohol. Se emplea como broncodilatador, en el tratamiento sintomático de asma bronquial leve.

La razón principal por la que se usa en este estudio es su carácter cristalino y porque actualmente se considera como un fármaco modelo, dado el amplio conocimiento que sobre él se tiene (Ewart 1985). Se emplea igualmente como fármaco modelo en estudios de liberación controlada por cumplir los requisitos necesarios para este tipo de forma farmacéutica. Los parámetros cristaligráficos, también han sido estudiados y se sabe que cristaliza en el sistema ortorrómbico, su grupo espacial es $Pmnb$ y los valores de sus parámetros son para $a = 8,50$; $b = 24,64$ y $c = 3,83A$; $\alpha = \gamma = \beta = 90^\circ$ (Anexo 1, pag 265).

El *Cloruro sódico* ($NaCl$) se obtiene a partir de minas como sal de roca o por evaporación de agua de mar y posterior purificación. Aparece como un polvo blanco compuesto de cristales cúbicos, inodoro y con una solubilidad de 1 g en 2.8 ml de agua. Entre sus muchas utilidades se emplean sus soluciones isotónicas como vehículo para la administración parenteral de muchas sustancias, para la reposición de electrolitos en caso de déficit de líquido extracelular, etc. En nuestro estudio se emplea principalmente por las buenas cualidades que presenta para la compresión, ya que no requiere ningún tipo de excipiente para conseguir un buen resultado (Paronen 1987). En relación a sus propiedades cristalinas, hay que destacar que cristaliza en el sistema cúbico, su grupo espacial es el $Fm3m$ y los valores de $a = b = c = 5,6402A$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$. (Anexo 1, pag. 266)

Fosfato dicálcico dihidratado: es un polvo blanco, inodoro, insípido, que permanece estable en presencia de aire. Es prácticamente insoluble en agua y alcohol. Se emplea como fuente de calcio y fosfato, por lo que se indica durante el embarazo, la lactancia y en casos de hipocalcemia moderada. Se utiliza mucho como excipiente en compresión directa (Muñoz-Ruiz y col. 1994) por su baja higroscopicidad, aumenta la fuerza mecánica del comprimido y es estable químicamente (Harvey 1985). Cristaliza en el sistema monoclinico, su grupo espacial es $C2$ y los valores de los parámetros característicos son $a = 6,363$; $b = 15,19$ y $c = 5,815$ y sus ángulos $\alpha = \gamma = 90^\circ$ y $\beta = 118,5^\circ$ (Anexo 1, pag. 266).

La *Maltodextrina* y dentro de este grupo, la Maltrin® QDM 500 es la sustancia que se utiliza en este trabajo como material inerte por sus buenas propiedades de

compresión (Muñoz-Ruiz y col., 1993; Velasco y col., 1995; Monedero y col.1995). Está compuesta por polímeros de glucosa solubles en agua y se obtiene haciendo reaccionar el almidón con ácidos o enzimas en medio acuoso. Se presenta como un compuesto claramente amorfo y es por esta cualidad por lo que se emplea principalmente en este estudio, ya que no altera los resultados de difracción de rayos X, al mezclarlo con la sustancia que se analiza.

En el Anexo I aparece una relación de las fichas patrón de cada una de las sustancias, donde se reflejan sus parámetros cristalográficos más importantes, salvo del aceclofenaco, que al ser un fármaco de reciente síntesis, los datos se obtienen a partir de publicaciones en revistas internacionales de cristalografía.

Los comprimidos se elaboran en un simulador de compresión, a partir de distintas mezclas de los componentes, obteniendo los diferentes lotes que se recogen en la Tabla 2 (pags. 39 y 40) del apartado *Métodos*. En el caso del cloruro sódico y el fosfato dicálcico dihidratado, se utilizan distintas proporciones del material inerte (maltodextrina), para estudiar el efecto de la presencia de este tipo de sustancia amorfa en la orientación del cristal.

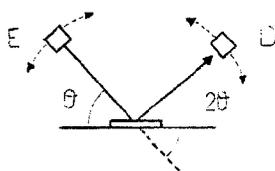
El estudio de estabilidad se realiza durante un periodo de tres meses, el primer análisis se hace a tiempo 0, es decir cuando se acaban de elaborar los comprimidos, el segundo análisis a las 3 semanas y el tercero a los 3 meses de almacenamiento bajo unas condiciones de 20°C de temperatura y un 20% de H.R. No se han utilizado condiciones más drásticas ya que pueden dar lugar a alteraciones no deseadas en la molécula, como puede ser la hidratación, deshidratación, fusión, recristalización...que camuflarían el objetivo de este estudio. Para facilitar la realización de todos los ensayos en el tiempo previsto, se hacen los comprimidos en tres lotes con unas semanas de intervalo.

Estudio de Difracción de rayos X

El seguimiento de la cristalinidad y la orientación preferente del cristal durante la compresión y almacenamiento, se hace a través de los difractogramas obtenidos del análisis de la difracción de rayos X.

En los estudios sobre la orientación preferente que presentan determinadas sustancias cuando se someten a presión (Nakagawa y col. 1979), se utiliza el método de rayos X θ - 2θ que también se conoce como método de transmisión simétrica. Esta técnica consta de un emisor de radiación y un detector, ambos móviles. Como aparece en la siguiente figura, la muestra se coloca sobre una superficie y se le hace incidir un haz de radiación X, los haces difractados por la muestra son recogidos por el detector. El ángulo con que incide la radiación se llama θ y a medida que aumenta su valor, incidirá más perpendicularmente sobre la muestra aumentando la capacidad de penetración y tomando medida de las capas más profundas. A su vez, el detector se desplaza a la misma velocidad, formando un ángulo con el haz incidente no difractado 2θ .

Figura 13



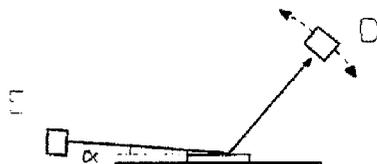
El difractograma es un registro en el que aparecen a partir de una línea basal, una serie de picos, por lo general estrechos, a unos valores de abcisa (2θ) que son constantes para un material determinado (Bermúdez Polonio 1981). En el método de polvo, que es el que aquí se utiliza, la intensidad de la difracción depende del número de cristales que se encuentren en condiciones de difractar el haz que le incide a ese

ángulo particular. El difractómetro recoge sucesivamente los haces difractados por la muestra, desde un ángulo 2θ cercano a 0, hasta un valor de 60° . Cuando el detector se enfrenta a un rayo difractado, esto se traduce en la formación de un pico en el registro, situado a una posición de la abscisa que corresponde al ángulo 2θ de la difracción. La altura del pico y más concretamente la anchura del pico a mitad de altura, es proporcional al número de cuentas por segundo producidas en el contador de radiaciones y por tanto proporcional a la intensidad de la reflexión.

Esta es la técnica que se ha utilizado hasta ahora para la determinación de la disposición de los cristales en el comprimido. Si se analiza como influye la compresión uniaxial en el lecho de polvo, las partículas que se encuentran en contacto con el punzón superior, presentan un mayor movimiento es decir, se tienen que desplazar y recorrer mayor trayecto que las que se encuentran más cercanas al fondo del lecho. Por tanto las partículas en el lecho de polvo se mueven proporcionalmente a la distancia que las separa del punzón inferior (Järvinen y Juslin 1981). El efecto del movimiento particular dentro de la cámara de compresión sobre la orientación preferente podría mostrar un efecto diferente a todo lo largo del espesor del comprimido. Sería entonces interesante analizar este efecto sobre cada una de las caras.

Esta técnica ($\theta/2\theta$), presenta el problema de no poder analizar las superficies del comprimido ya que la radiación al incidir sobre la muestra la atraviesa parcialmente y da un resultado global de la disposición de todos los cristales. Esta técnica tampoco puede utilizarse para estudiar películas finas ya que la radiación difractada por la muestra presenta muy poca intensidad por tener el material muy poco grosor. Para poder medir estas muestras de muy pequeño espesor, o determinar la composición de cada una de las capas ultrafinas que la constituyen, se utiliza una técnica denominada de *ángulo rasante*. En este caso el emisor se encuentra formando un ángulo α con la superficie de la muestra y se mantiene constante durante toda la medida y es el detector el que se mueve a una velocidad determinada 2θ (Huang 1990).

Figura 14



La poca intensidad de la radiación difractada debido al escaso espesor de la muestra, se compensa con un aumento de la superficie expuesta a la radiación.

Si lo que se pretende es determinar la orientación que sufren los cristales en la superficie del comprimido, no resulta útil emplear el método tradicional ($\theta/2\theta$), ya que dará la información de la posición de los cristales de todo el espesor. Además, con esta técnica, el valor de la intensidad de los picos del difractograma, es una medida de cómo se disponen todos los cristales en conjunto, pudiendo enmascarar algún tipo de orientación preferente en las capas más superficiales.

Por esta razón se ha empleado la técnica de ángulo rasante y así medir la capa más superficial que es la que primero puede sufrir alteraciones durante el estudio de estabilidad y la que el comprimido expone en primer lugar a la acción de los líquidos del tracto gastrointestinal y de la que va a depender en mayor medida la liberación del fármaco y su acción. En algunos casos pueden utilizarse las dos técnicas conjuntas y determinar si los cristales que adoptan una orientación determinada son únicamente los de la superficie o también ocurre el proceso en capas más profundas del comprimido.

El ensayo se realiza tanto en la cara superior como inferior del comprimido porque en este tipo de compresión uniaxial, la transmisión de fuerzas y la disminución exponencial de las presiones en el lecho de polvo (Parrot 1981; Unckel 1943) puede dar lugar a un efecto no simétrico donde los cristales de la cara superior se reorganicen de forma diferente a los que están en contacto con el punzón inferior.

En cuanto a la técnica, pueden hacerse modificaciones, según las necesidades, tanto de la velocidad de exploración del detector como del registro gráfico. Cuando lo que se busca es una medida precisa de uno o varios picos, interesa hacer un barrido

lento y así conseguir la máxima resolución, pero si lo que se pretende es hacer un barrido de tanteo, se emplean velocidades más altas. En este caso, la velocidad que se utiliza es $1^\circ 2\theta/\text{minuto}$, ya que se cree la idónea para conseguir una buena relación precisión-tiempo.

La técnica que se utiliza en este trabajo, consiste en comparar el valor de la intensidad de los picos de los cristales que están dispuestos en la superficie del comprimido, con relación a la intensidad de los picos de un difractograma del polvo teóricamente desorientado. En algunos casos donde el análisis comparativo no sea muy claro, se hace un patrón donde las partículas se han forzado a tomar una orientación preferente, haciendo una suspensión de los cristales y dejándolos sedimentar para que adopten la máxima orientación posible. Cuanto mayor sea el valor del pico que muestre el difractograma, mayor será la intensidad y por tanto existirá mayor número de cristales dispuestos de tal forma que produzcan a ese valor de 2θ , una difracción del haz incidente.

Durante este estudio se utilizan los mismos comprimidos para las tres medidas ($t=0$, $t=3$ semanas y $t=3$ meses) ya que la técnica no es destructiva, y de esta forma se asegura que el resultado refleje mejor el seguimiento del fenómeno a lo largo del tiempo.

El ensayo comienza analizándose una muestra del polvo que se utiliza para elaborar los comprimidos. Este material será el que se use como referencia con respecto al compactado. La preparación de la muestra se hace en un portamuestras donde los cristales se colocan formando una capa muy fina, teóricamente de forma aleatoria y por tanto, puede interpretarse que no existe una orientación determinada de las partículas.

En teoría si todos los cristales estuvieran dispuestos totalmente al azar, la relación de intensidades de los picos más característicos, sería prácticamente la unidad, ya que existiría la misma probabilidad de que apareciera radiación difractada por cada una de las caras. Pero en realidad esto no ocurre y aunque se busque una disposición al azar, existen picos que presentan mayor intensidad que otros porque la radiación incidente encuentra mayor número de cristales en los que un plano (hkl) determinado da lugar a difracción.

Una vez que se tienen los patrones, se hacen las medidas de los comprimidos que se colocan sobre un portamuestras y se sujetan para que no se muevan durante la medida. Se debe ajustar el haz incidente formando un ángulo α con la superficie del comprimido y así asegurar que el registro sea correcto. En la mayoría de los comprimidos que aquí se estudian, la medida es buena cuando el valor de α es de 1° . Como ya se ha dicho, con esta técnica solo se analiza la superficie y no se obtiene información de capas más profundas.

Superponiendo los dos difractogramas se puede conocer de una forma gráfica y muy sencilla, si se ha producido orientación en el cristal debido a la compresión del polvo. En el caso de que la relación de intensidades entre los picos para unos valores de 2θ no coincidan, sería indicativo de algún tipo de modificación. Se puede emplear también como medida del grado de orientación, la relación de intensidades de los picos. Si en el difractograma del polvo, dos de los picos presentan la misma intensidad, puede decirse que la relación de intensidades equivale a 1. Si este mismo polvo se comprime y en el difractograma correspondiente uno de los dos picos ha aumentado con respecto al otro, la relación de intensidades dejará de ser 1. Si a su vez comparamos este resultado con el obtenido del polvo totalmente orientado, podríamos saber la orientación que se produce durante la compresión.

1.-Análisis de la compresión.

En este apartado se estudia el efecto de la compresión en la orientación preferente del cristal de aceclofenaco.

Los comprimidos están compuestos por un 80% de Aceclofenaco y un 20% de Maltrin® QDM 500 y para su elaboración se emplean dos velocidades distintas de compresión, velocidad lenta (2MS) y velocidad rápida (2MF).

La Figura 15 (pag. 57) muestra el difractograma del aceclofenaco en polvo dispuesto teóricamente al azar. La cifra que aparece sobre cada pico indica el valor de la distancia interplanar (d_{hkl}).

La Figura 16 (pag. 59) muestra el difractograma del cristal de aceclofenaco que han sido forzados a tomar una orientación preferente, suspendiendo las partículas en un medio acuoso con etanol y dejando sedimentar (Besoin 1985). En este gráfico aparecen los mismos picos pero la relación de los valores de sus intensidades varían claramente. Para hacer aún más gráfica esta diferencia, en la Figura 17 (pag. 61) aparecen superpuestos los dos difractogramas.

Si se comparan dos difractogramas de una misma sustancia, uno realizado con la sustancia pura y el otro con la muestra a una menor concentración, en el primer difractograma aparece una mayor intensidad en sus picos aunque la relación de intensidades de las dos muestras es exactamente igual.

Cuando se compara un difractograma del cristal dispuesto al azar con el difractograma del cristal orientado, aparece una disminución del número de picos, aunque de mayor intensidad.

En el estudio del polvo de aceclofenaco orientado y dispuesto de forma aleatoria, si se analiza la relación de algunos de sus picos se puede ver la gran diferencia que aparece entre ellos o aún mejor, la diferencia de la relación de sus intensidades. Analizando la Figura 15 el primer pico interesante aparece a un valor de 2θ 8,745 que corresponde a un valor de $d = 10,10$ y que le corresponde una intensidad

relativa con respecto al resto de los picos del difractograma de un valor de 47,63%. Si tomamos otro pico, por ejemplo el que está situado a un valor de 2θ 14,46 y $d = 6,12$ su intensidad relativa es de 33,43%, el cociente entre sus intensidades relativas es de 1,42. Cuando analizamos estos dos mismos picos en el difractograma de la muestra de cristal orientado vemos como el pico $d = 10,10$ pasa a tener una intensidad relativa del 78% y el pico a una $d = 6,12$ un valor de 8,26% y el valor del cociente de las intensidades pasa a un valor de 9,44. Esto mismo ocurre si se comparan el resto de los picos.

Si un cristal tiene una morfología más o menos laminar, cuando se hace una suspensión y posteriormente se deja sedimentar, el material muestra una clara tendencia a orientarse colocándose sobre el plano que presenta una mayor superficie, al que se le denomina basal y se le asigna el valor $(00l)$. En el difractograma de esta muestra aparecen unos picos de gran intensidad que corresponden a la familia de planos basales.

En el caso del aceclofenaco, cuando se analiza el difractograma del cristal orientado se puede ver claramente este fenómeno donde los picos más intensos corresponden precisamente a los planos $(00l)$. Para comprobarlo se pueden analizar cada uno y ver si pertenecen a una familia de planos basales, por ejemplo el primer pico $d = 10,10$ correspondería al plano (001) , el siguiente pico $d = 5,06$ correspondería al (002) de tal forma que si lo multiplicamos por 2 se obtiene el valor d del plano (001) ($5,06$ por 2 es igual a aproximadamente $10,10$). El tercer pico corresponde al plano (003) donde si se multiplica su $d = 3,371$ por 3 vuelve a dar el valor de $d = 10,10$ y así con el resto de los picos.

Una vez que conocemos los difractogramas que corresponden al cristal orientado y al aleatorio, se puede analizar el resultado del comprimido de aceclofenaco y se comprueba con los resultados anteriores. La Figura 18 (pag. 63) muestra los tres difractogramas donde el que corresponde al comprimido se realiza sobre la cara superior de uno del lote 2MS. Si estudiamos los picos $d = 10,10$ y $6,12$ vemos que la relación de intensidades es de aproximadamente 3, es decir que sufre una variación con respecto al desorientado. Esto mismo se ve cuando a su vez se compara esta relación de intensidades con el pico situado a un valor de 2θ 17,5 cuyo valor de d es 5,05. Por lo tanto se puede decir que el cristal de Aceclofenaco de un comprimido 2MS cuando se

somete a presión sufre un fenómeno de orientación porque en determinadas caras del cristal que corresponden a la familia de planos (001) se observa un aumento en la intensidad de sus picos con respecto al resto.

Este mismo aparece si se hace el análisis sobre la cara inferior del comprimido, siendo el efecto simétrico. Cuando se estudian los comprimidos 2MF también aparece un cierto grado de orientación en los cristales de la superficie, por lo que se puede decir que la velocidad de compresión que se emplea en este trabajo no produce una diferencia significativa en el grado de orientación (Fig. 20, pag. 67).

2.-Análisis de la estabilidad.

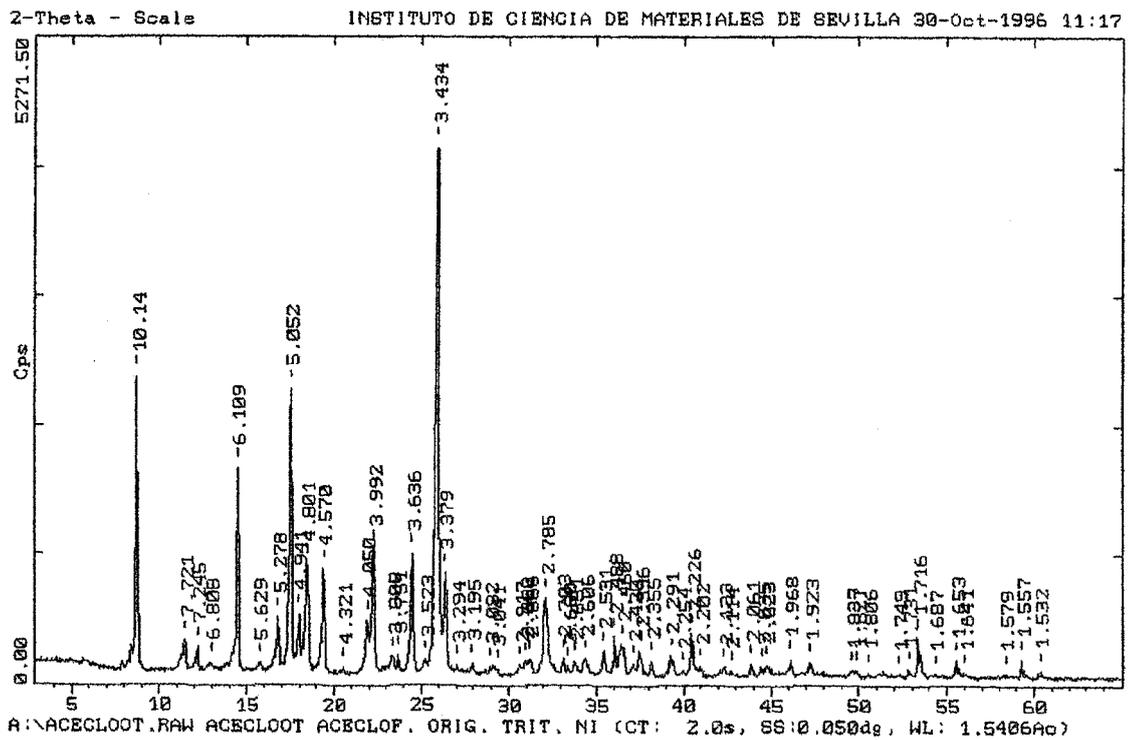
En este apartado se estudia la influencia del almacenamiento en la cristalinidad y la orientación preferente de cristales de aceclofenaco en la superficie del comprimido.

La primera medida se realiza a tiempo cero ($t=0$) y los comprimidos se almacenan en la cámara climática hasta que vuelvan a analizarse a las tres semanas y tres meses.

La Figura 18 (pag. 63) corresponde a un difractograma de un comprimido 2MS. Como puede apreciarse en los resultados de la intensidad de la radiación difractada, no se produce una variación en la disposición de los cristales en la superficie del comprimido a lo largo del tiempo, por lo que continua con el mismo grado de orientación. El efecto se refleja en el estudio de las dos caras del comprimido, donde las intensidades relativas permanecen constantes. Si se observa el efecto que produce el almacenamiento en los comprimidos de aceclofenaco realizados a velocidad rápida (2MF), como se muestra en las Figuras 19 y 20 (pags. 65 y 67), tampoco se aprecian variaciones en la intensidad relativa.

Por tanto se puede resumir que el estudio de la estabilidad sobre la cristalinidad y la orientación preferente de cristales de aceclofenaco en la superficie del comprimido revela que bajo estas condiciones no existe variación ni reorganización en la disposición de las partículas. También se puede decir que las dos velocidades de compresión empleadas, no afectan de forma alguna a la estabilidad de la orientación del cristal durante el almacenamiento.

Figura 15: Difractograma de una muestra de polvo de aceclofenaco dispuesta aleatoriamente.



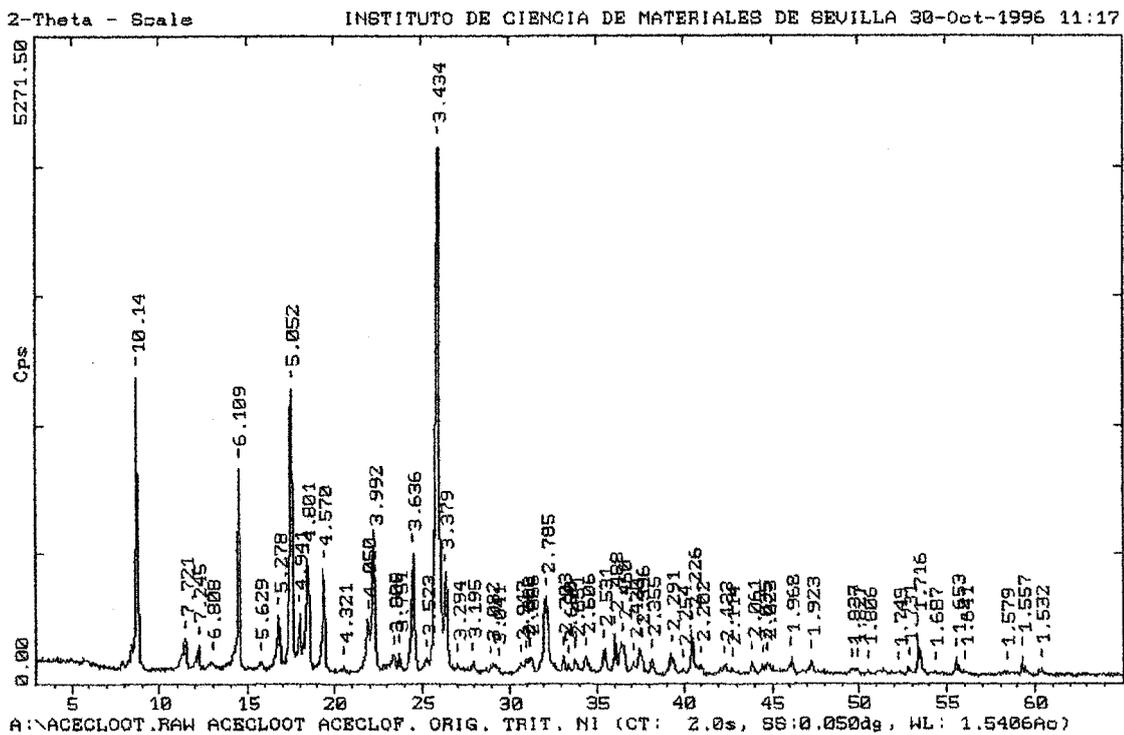


Figura 16. Difractograma de una muestra de polvo de aceclofenaco tratado para obtener una orientación preferente, mediante suspensión en etanol y posterior sedimentación.

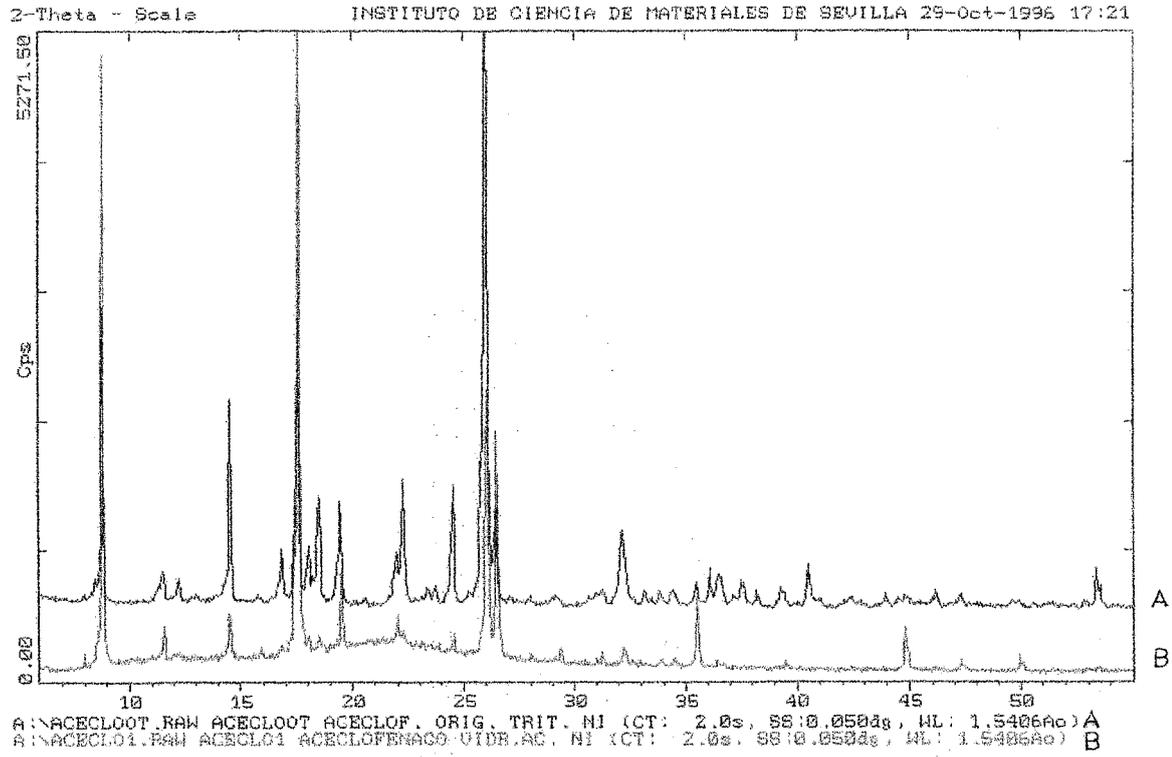


Figura 17: Difractogramas del polvo de acetofenaco dispuesto aleatoriamente (Gráfico A) y orientado (gráfico B).

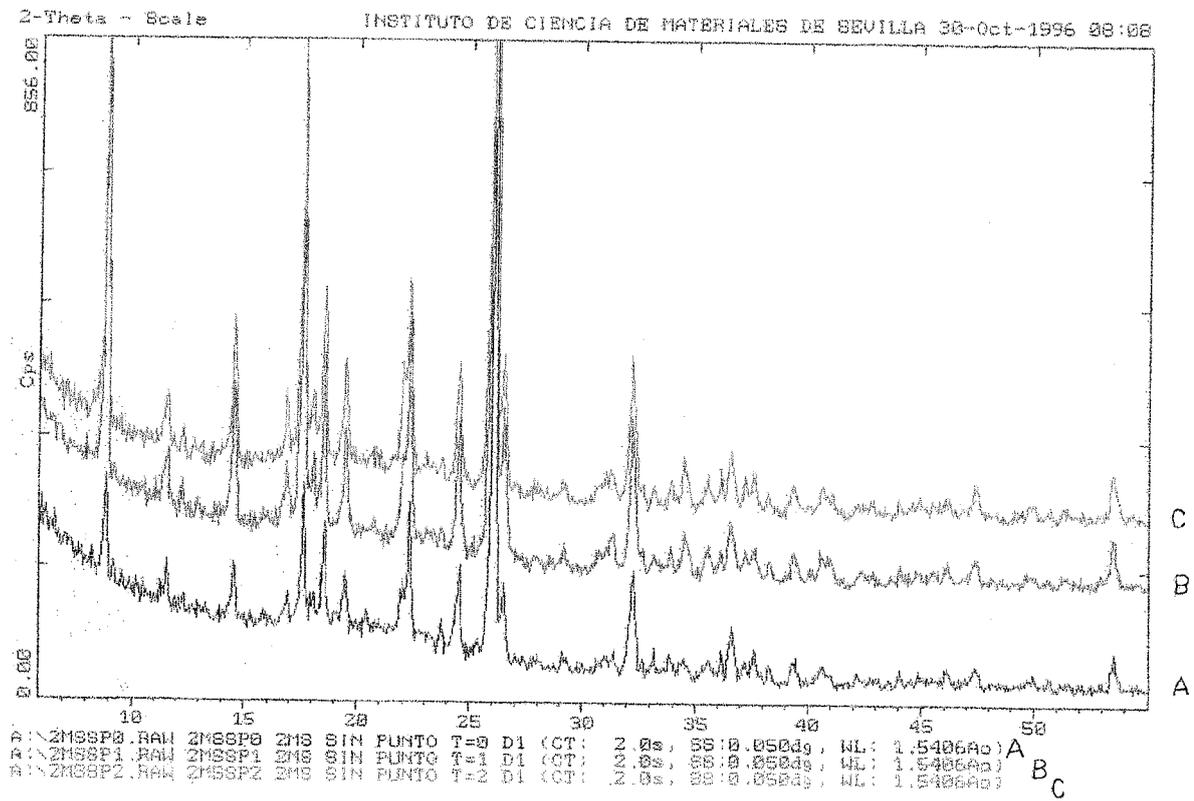


Figura 19: Difractogramas de los comprimidos de acetofenaco realizados a velocidad de compresión lenta (ZMS), a los tres tiempos: 0 (gráfico A), 3 semanas (gráfico B) y 3 meses (gráfico C).

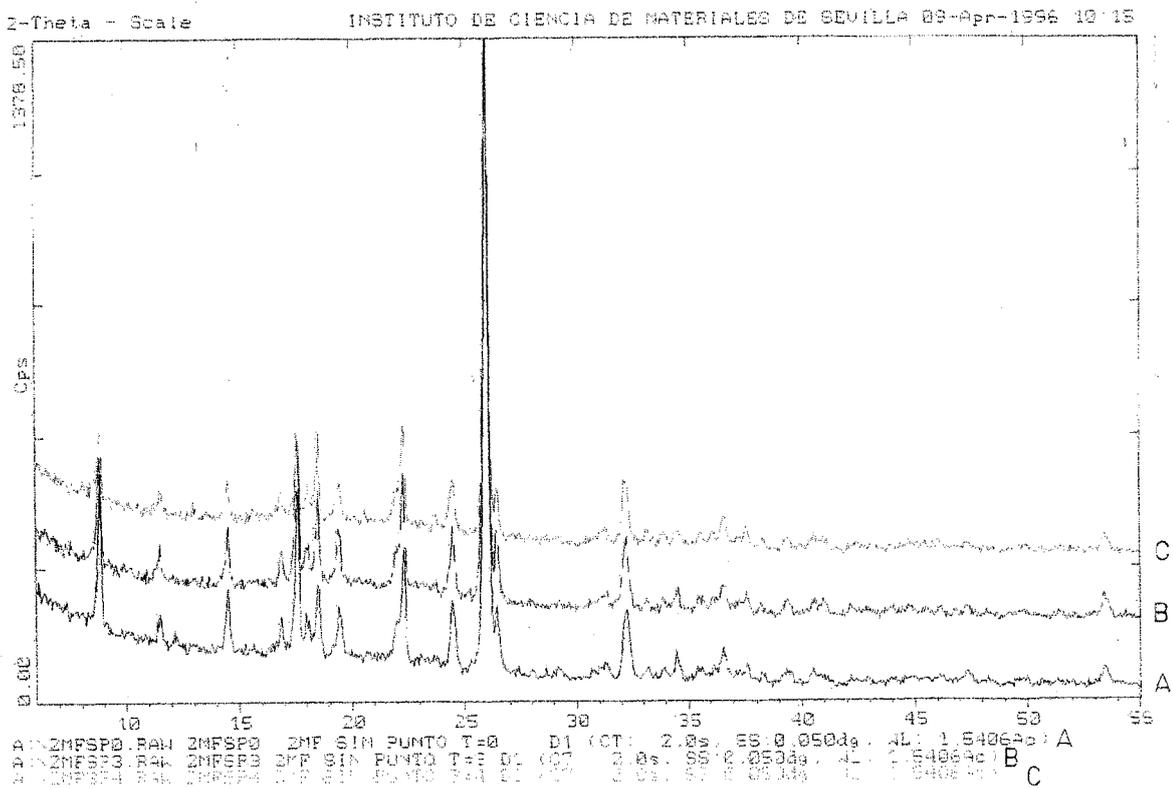


Figura 20: Difractogramas de los comprimidos de acetofenaco elaborados a velocidad de compresión rápida (ZMF), medidos a los tres tiempos: 0 (gráfico A), 3 semanas (gráfico B) y 3 meses (gráfico C).

Estudio de la difracción de rayos X en comprimidos de Acido Ascórbico.

1.-Análisis de la compresión.

Para el estudio de la orientación preferente en comprimidos realizados con ácido ascórbico se prepara una muestra de polvo dispuesto aleatoriamente para tomarla de referencia. El resultado que se obtiene aparece en la Figura 21 (pag. 71).

Los picos de mayor intensidad se encuentran a unos valores de 2θ : 28,07; 19,809; 10,45 correspondientes a los planos (002), (011), (200).

Debido a la alta solubilidad que presenta el ácido ascórbico no se puede preparar una suspensión eficaz y luego por sedimentación obtener una muestra de polvo orientado, por lo que se utiliza únicamente del patrón de polvo desorientado como método de comparación.

Si se analizan los difractogramas del polvo triturado, con el de un 3MS al que se le estudia la cara superior, se ve que apenas se ha producido variación en la intensidad relativa de los picos que sería indicativo de una reestructuración de los cristales. Por tanto la compresión no produce una orientación de los cristales de ácido ascórbico en la superficie del comprimido.

Comparando los difractogramas de un comprimido 3MS y 3MF a $t=0$ donde se analizan la misma cara, no existe una variación significativa en los resultados lo que indica que la velocidad de compresión que se emplea no es un factor que determine la orientación de los cristales en la superficie del comprimido.

2.-Análisis de la estabilidad.

La Figura 22 (pag. 73) muestra los resultados de la difracción de un comprimido 3MS al que se le analiza la cara superior a lo largo del tiempo, junto con el patrón del polvo dispuesto aleatoriamente. Los difractogramas son totalmente idénticos y al superponerse coinciden perfectamente lo que indica

que no se ha producido alteración de los cristales a lo largo del período de almacenamiento. Este efecto se repite también en la cara inferior y en los comprimidos elaborados a velocidad rápida (3MF). Por tanto en este caso bajo las condiciones de almacenamiento establecidas, no se produce variación alguna de la orientación de los cristales.

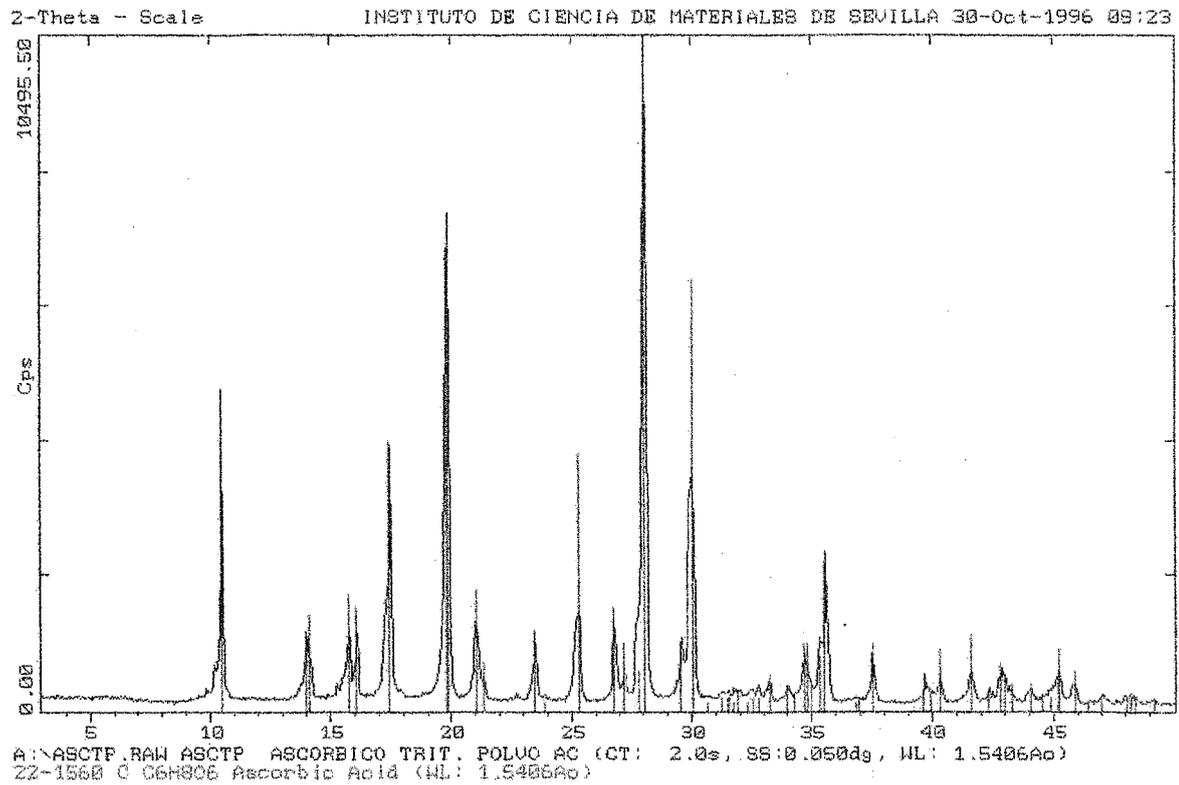


Figura 21: Difractogramas del polvo de ácido ascórbico preparado aleatoriamente, junto con un modelo propuesto por la base de datos del difractómetro (líneas verticales).

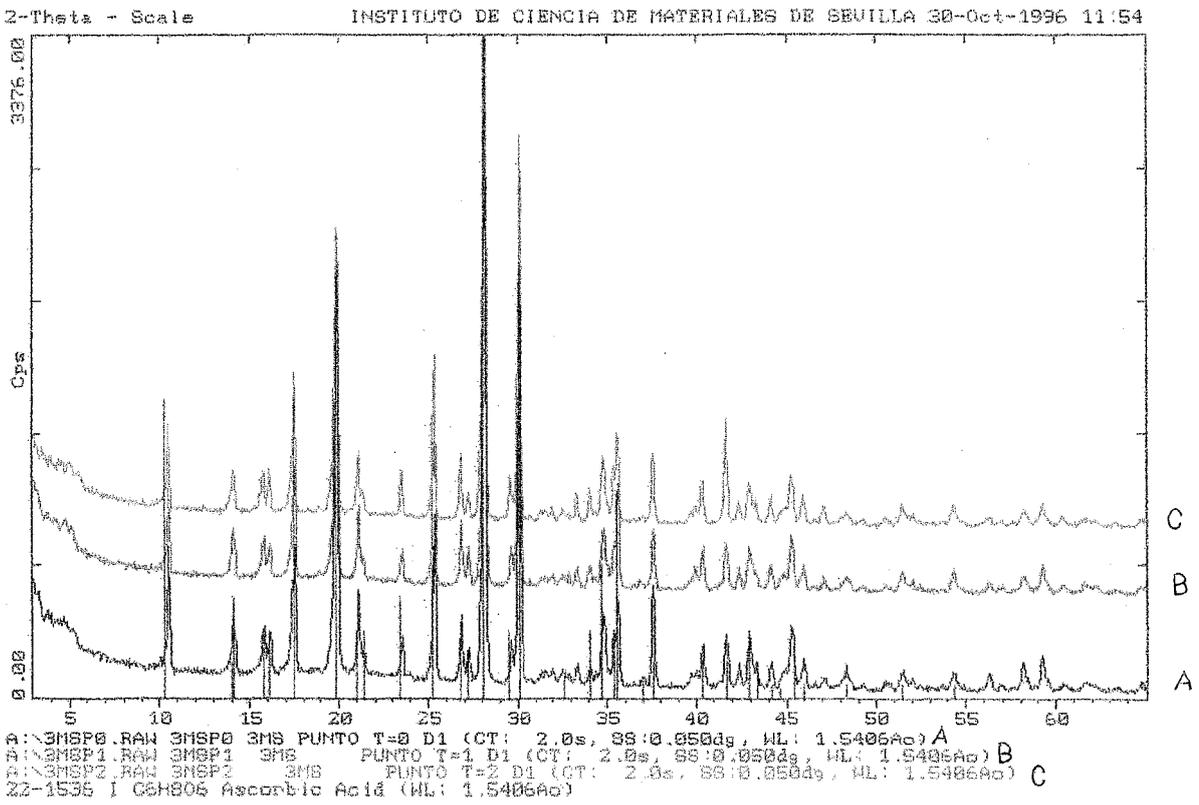


Figura 22: Difractograma de la cara superior de los comprimidos de ácido ascórbico elaborados a velocidad de compresión lenta (3MS) y medidos a los tres tiempos: 0 (gráfico A), 3 semanas (gráfico B) y 3 meses (gráfico C), junto con el patrón propuesto por el difractor.

Estudio de la difracción de rayos X en comprimidos de Teofilina.

1.-Análisis de la compresión.

El difractograma de teofilina en polvo presenta una serie de picos bien definidos situados a unos valores de 2θ determinados que corresponden a las caras (020); (120); (040); (101); (031); (121) siendo la cara (120) la que presenta mayor intensidad de difracción (Fig. 23 pag. 77).

Para conseguir un difractograma del polvo de teofilina orientado, se procede a la suspensión de la muestra en medio acuoso ya que aquí presenta menor solubilidad que en alcohol. Al realizar el análisis correspondiente una vez que la muestra sedimenta, se observa que la posición de los picos no coincide con el polvo dispuesto al azar, lo que indica que la muestra ha sufrido algún tipo de transformación. Comparando el resultado con un patrón de teofilina hidratada se ve cómo se superponen perfectamente los difractogramas por lo que se puede decir que durante el proceso de preparación de la muestra en medio acuoso, se produce una hidratación de la teofilina. En la Figura 24 (pag. 79) aparecen los difractogramas de la teofilina, teofilina hidratada y de la muestra preparada en medio acuoso.

Se utiliza otra técnica para la obtención del cristal de teofilina orientado rellenando el pocillo de un portamuestras con el polvo y luego se prensa (Bermúdez Polonio 1981). Pero el resultado demuestra que apenas se ha producido orientación de los cristales ya que la relación de intensidades de los picos cuando se comparan las muestras apenas varía. Si se analiza con detalle, los planos ($0h0$) si sufren un aumento de la intensidad relativa de sus picos situados a unos valores de $d = 12,35$, que corresponderán al plano (020), $d = 6,16$ (040) y $d = 4,11$ (060), aunque la variación es tan pequeña que puede considerarse prácticamente despreciable. Por lo tanto, para demostrar si el comprimido presenta en su superficie cristales de teofilina orientados sólo se analiza las posibles variaciones con relación al patrón del polvo dispuesto al azar.

Cuando se estudia el comprimido a tiempo cero se ve que el proceso de compresión no supone ningún tipo de modificación en la relación de intensidades del

difractograma, permaneciendo exactamente igual tanto en el caso de los 5MS, cuando la velocidad que se emplea durante la compresión es lenta, como en los 5MF, de rápida velocidad de compresión.

El mismo resultado se encuentra cuando se analizan las dos caras del comprimido y se comparan. Tanto la cara superior como la inferior dan difractogramas totalmente idénticos.

Se concluye que ni el proceso de compresión ni la velocidad que se emplea en este trabajo, producen en la partícula del cristal ningún tipo de orientación determinada diferente a la del polvo dispuesto aleatoriamente.

2.-Análisis de la estabilidad.

El seguimiento de los comprimidos durante los tres meses de almacenamiento se refleja en los siguientes difractogramas. La Figura 25 (pag. 81) muestra el análisis de la cara superior de los comprimidos 5MF medidos a los tres tiempos. Se puede ver claramente como son exactamente iguales y si se superponen coinciden perfectamente. Esto mismo ocurre cuando se analiza la cara inferior y en el caso de los comprimidos 5MS. Por esta razón se puede concluir que los cristales de comprimidos de teofilina no sufren ningún tipo de modificación cuando se almacenan bajo estas condiciones de H.R. y temperatura durante un periodo de tres meses. Si se compara los difractogramas de los comprimidos 5MF y 5MS estos también coinciden, por lo que la velocidad de compresión utilizada no es un factor que influya en posibles alteraciones de la orientación del cristal durante el almacenamiento.

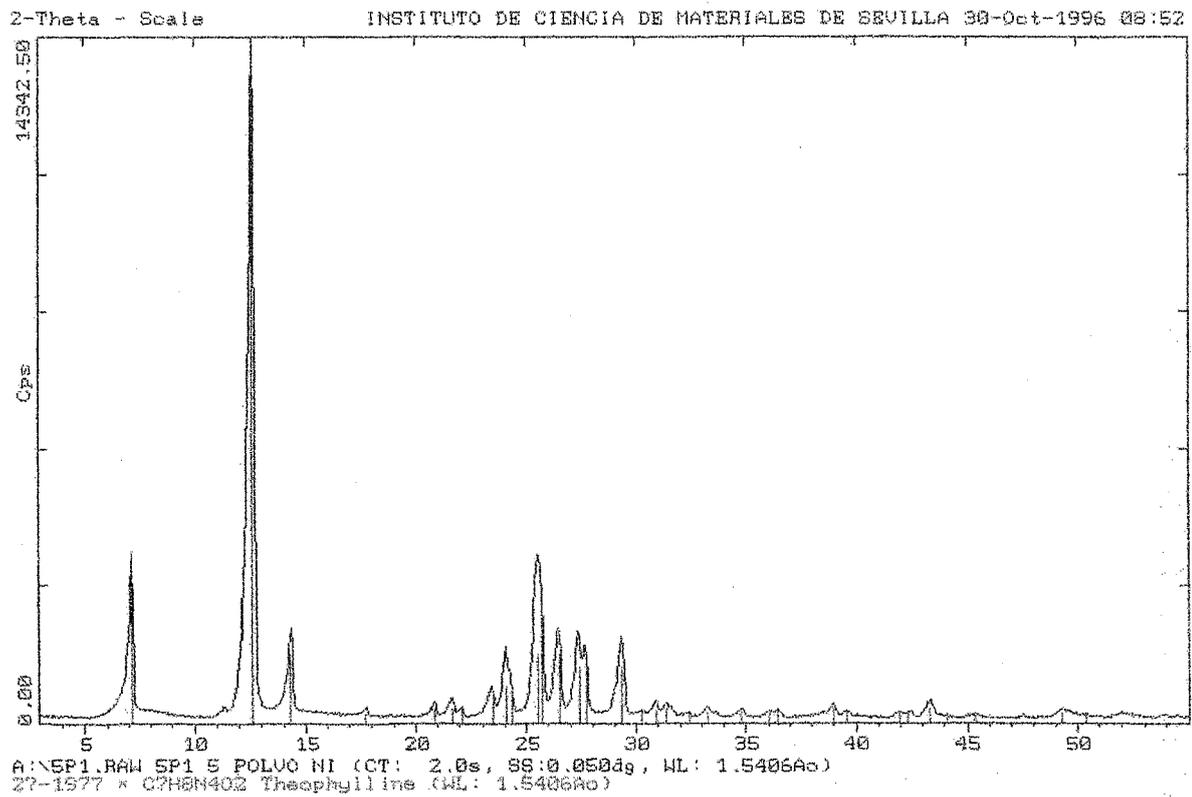


Figura 23: Difractograma de una muestra de teofilina en polvo desorientado, junto a un patrón propuesto por el difractorómetro (líneas verticales).

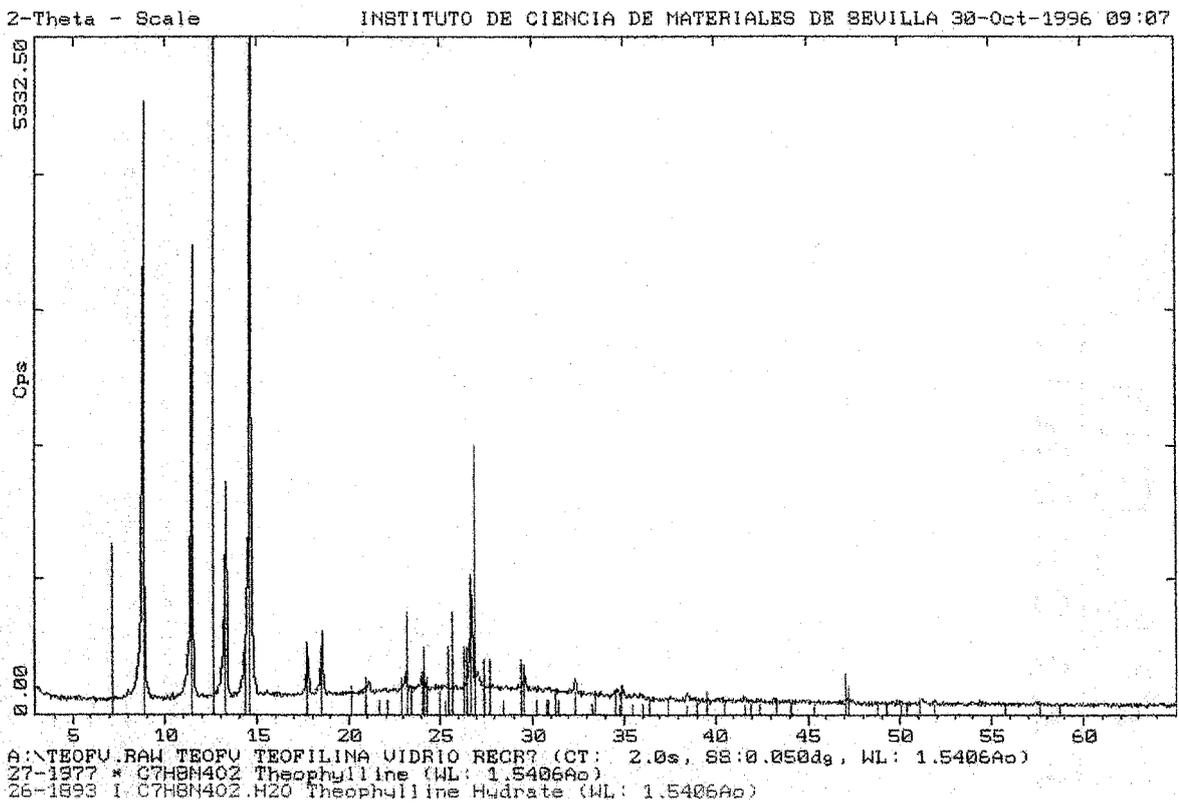


Figura 24: Difractograma de una muestra de polvo de teofilina forzado mediante suspensión a tomar una orientación preferente, frente a modelos propuestos por la base de datos del difractor de teofilina y teofilina hidratada.

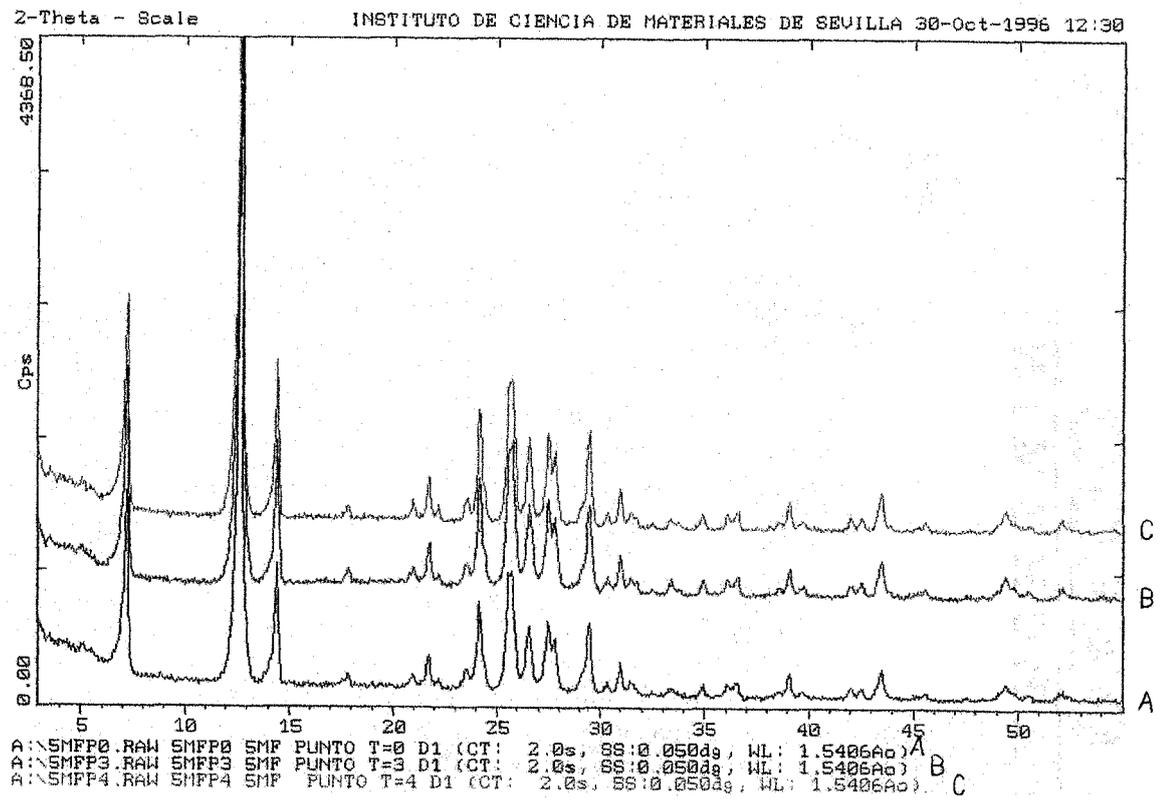


Figura 25: Análisis de la cara superior de comprimidos de teofilina con Maltrin® QDM 500 (80/20), realizado a velocidad rápida de compresión y medido a tiempo 0 (gráfico A), 3 semanas (gráfico B) y 3 meses (gráfico C).

Estudio de la difracción de rayos X en comprimidos de Cloruro sódico.

1.-Análisis de la compresión.

El difractograma del polvo patrón de cloruro sódico aparece en la Figura 26 (pag. 85) donde se diferencian con total claridad los picos que corresponden a las caras (111); (200); (220); (311); (222) que equivalen a los valores de $d = 3,242; 2,812; 1,994; 1,697; 1,628$.

Se elaboran seis lotes diferentes variando la concentración de cada componente y la velocidad que se emplea durante la compresión. Aquellos que contienen únicamente cloruro sódico (1S y 1F) se analizan y se obtiene que en los cristales de su superficie no aparece ningún tipo de modificación con respecto al original, es decir, que el cristal no ha sufrido orientación cuando se compara el comprimido con el patrón del polvo desorientado, tanto en los realizados a velocidad rápida como lenta (Fig. 27 pag. 87). El fenómeno de la compresión independientemente de la velocidad que se aplique, no produce en los cristales de cloruro sódico una orientación preferente de sus cristales.

El análisis de los comprimidos 1MS y IMF, que se elaboran con un 20% de Maltrin® QDM 500, presentan las mismas características que los que únicamente contienen cloruro sódico, donde tanto el análisis de la cara superior con inferior coinciden con el patrón del polvo desorientado.

El mismo efecto se obtiene cuando se utilizan 1M40S y 1M40F en los que se ha aumentado hasta un 40% la cantidad de Maltrin® QDM 500.

Se concluye que los cristales de cloruro sódico, independientemente de la velocidad que se aplique durante la compresión y de la cantidad de material inerte que lleve en su formulación, no presenta una orientación preferente de sus cristales en la superficie del comprimido.

2.-Análisis de la estabilidad.

Los resultados de las tres medidas realizadas a los comprimidos de cloruro sódico dan lugar a difractogramas idénticos, tanto en la cara superior como en la

inferior y a su vez también son iguales entre sí independientemente de la velocidad que se emplee durante la compresión (Fig. 28 pag. 89).

Este mismo efecto se produce sea cual sea la cantidad de material inerte con que se elaboran los comprimidos.

Por tanto, ni la velocidad de compresión ni la concentración de Maltrin® QDM 500 son factores que afectan a la disposición de los cristales a lo largo del estudio de estabilidad.

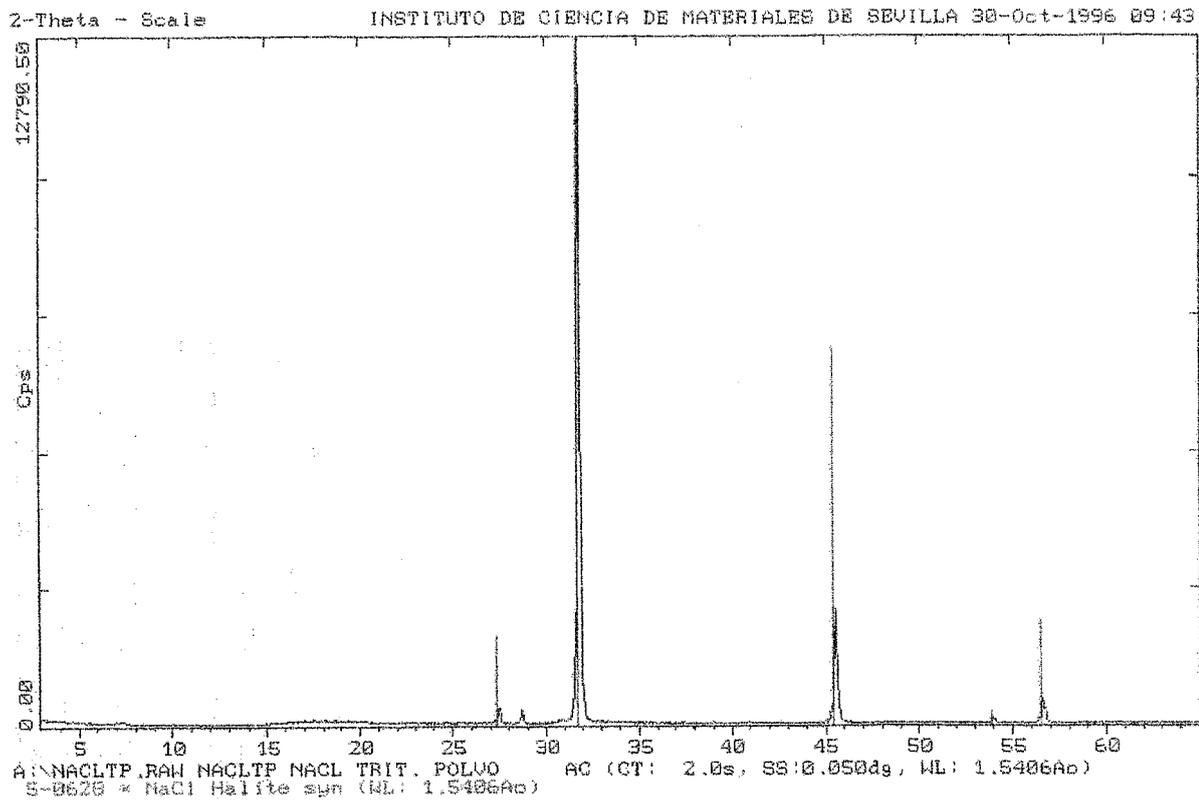


Figura 26: Difractogramas de una muestra de polvo de cloruro sódico empleado en la elaboración de comprimidos, junto con un modelo propuesto por la base de datos del difractor (líneas verticales).

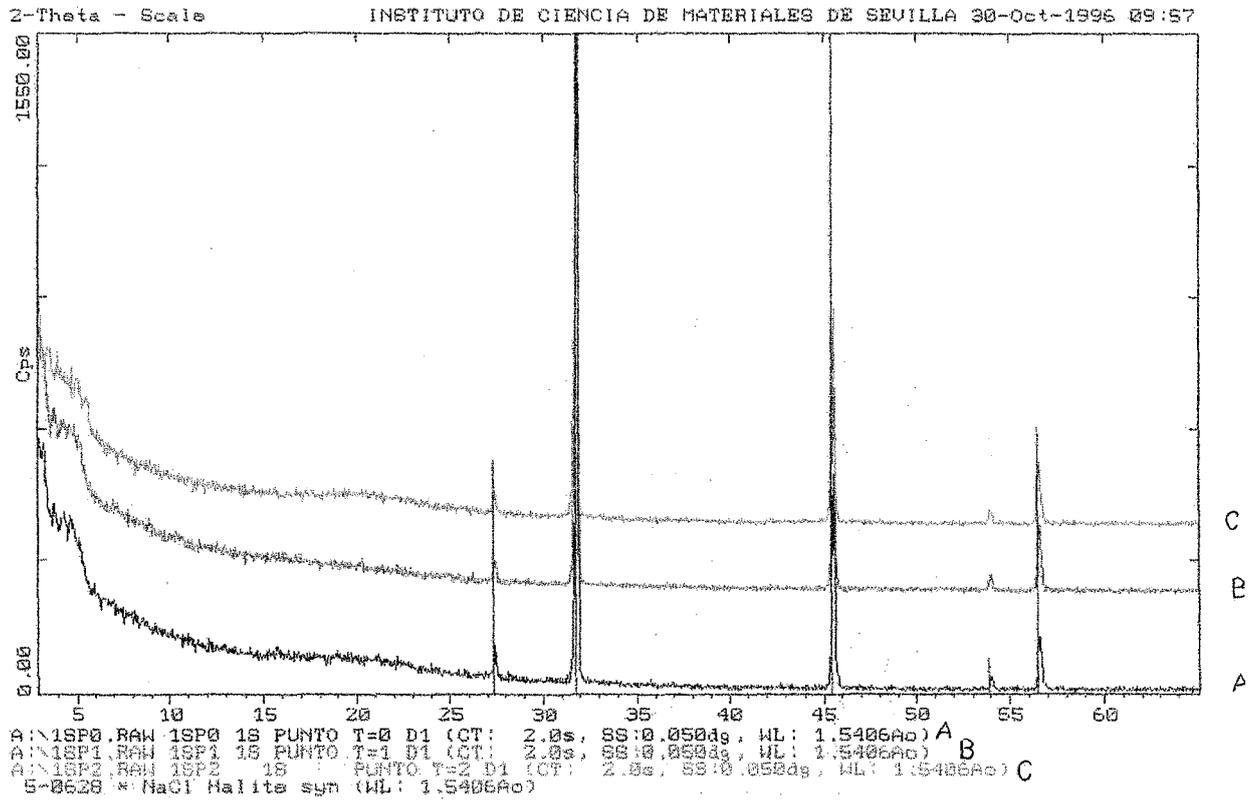


Figura 27: Difractogramas de la cara superior de un comprimido de cloruro sódico puro medido a tiempo 0 (gráfico A), 3 semanas (gráfico B) y 3 meses (gráfico C) junto con un modelo propuesto por la base de datos del difractorio (líneas verticales).

Capítulo I Resultados y discusión

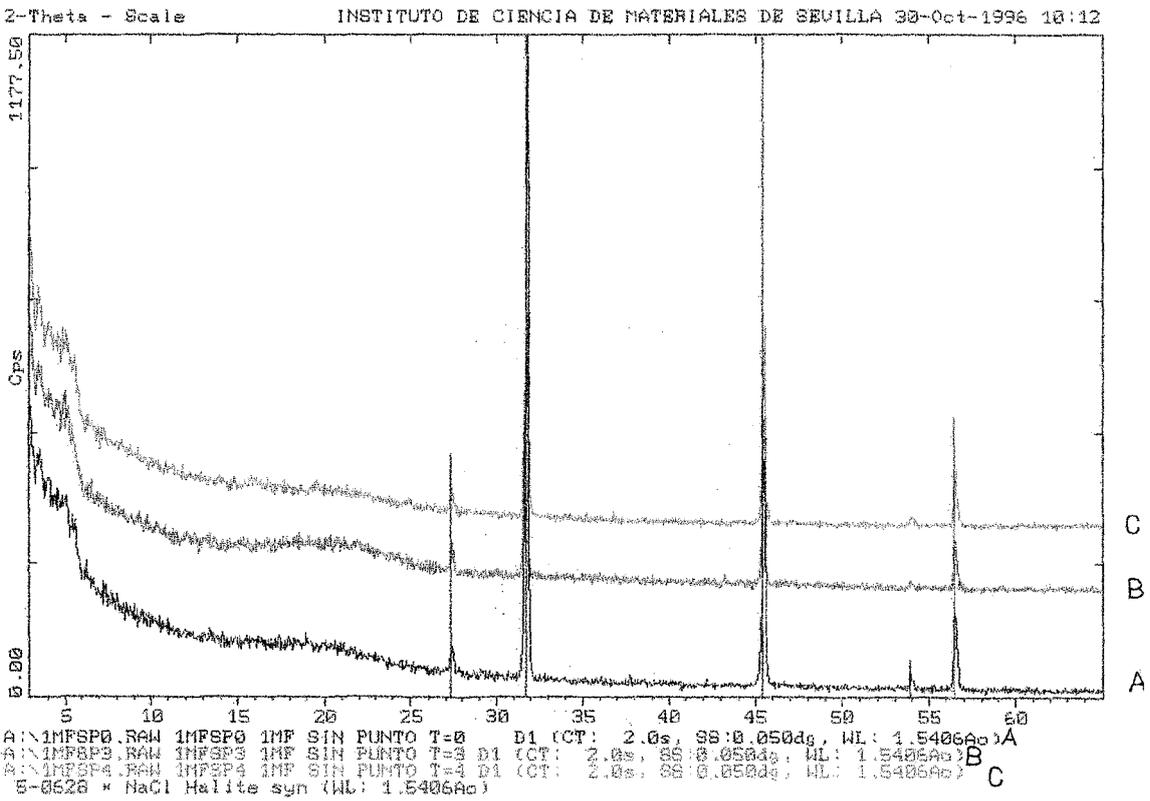


Figura 28: Difractogramas de la cara superior de un comprimido de cloruro sódico con Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad de compresión rápida y analizado a tiempo 0 (gráfico A), 3 semanas (gráfico B) y 3 meses (gráfico C) junto con un modelo propuesto por la base de datos del difractómetro (líneas verticales).

Estudio de la difracción de rayos X en comprimidos de Fosfato dicálcico dihidrato.

1.-Análisis de la compresión.

Al igual que los comprimidos de cloruro sódico, los comprimidos elaborados con fosfato dicálcico dihidrato se preparan a partir de distintas mezclas del componente inerte (Maltrin® QDM 500) con esta sustancia, empleando diferentes velocidades de compresión.

Las Figuras 29 y 30 (pags. 93 y 95) muestran respectivamente los difractogramas de polvo desorientado y forzado a tomar una orientación preferente. El patrón del cristal orientado no se pudo hacer con una suspensión del polvo y se optó por depositarlo en un pocillo y forzarlo mediante presión. Los resultados de las muestras apenas presentan diferencias representativas.

Si se compara el resultado de un comprimido 7S, se ve que como se esperaba, la relación de intensidades es prácticamente constante. Esto mismo ocurre en el análisis de la cara inferior y en los comprimidos elaborados a velocidad rápida.

Cuando se estudian los comprimidos 7M y 7M40 los resultados muestran difractogramas idénticos, salvo en la aparición de un fondo que es propio del material inerte.

Como conclusión obtenemos que ni la velocidad de compresión ni la concentración de Maltrin® QDM 500 que se emplean en este estudio afectan a la orientación de los cristales de fosfato dicálcico dihidrato.

2.-Análisis de la estabilidad.

Los difractogramas de las tres medidas realizadas a lo largo de los 3 meses de almacenamiento son idénticos independientemente de la velocidad de compresión empleada y de la cantidad de material inerte. Se confirma que bajo estas condiciones de almacenamiento los cristales no sufren ningún tipo de alteración ni reorganización en la superficie del comprimido.

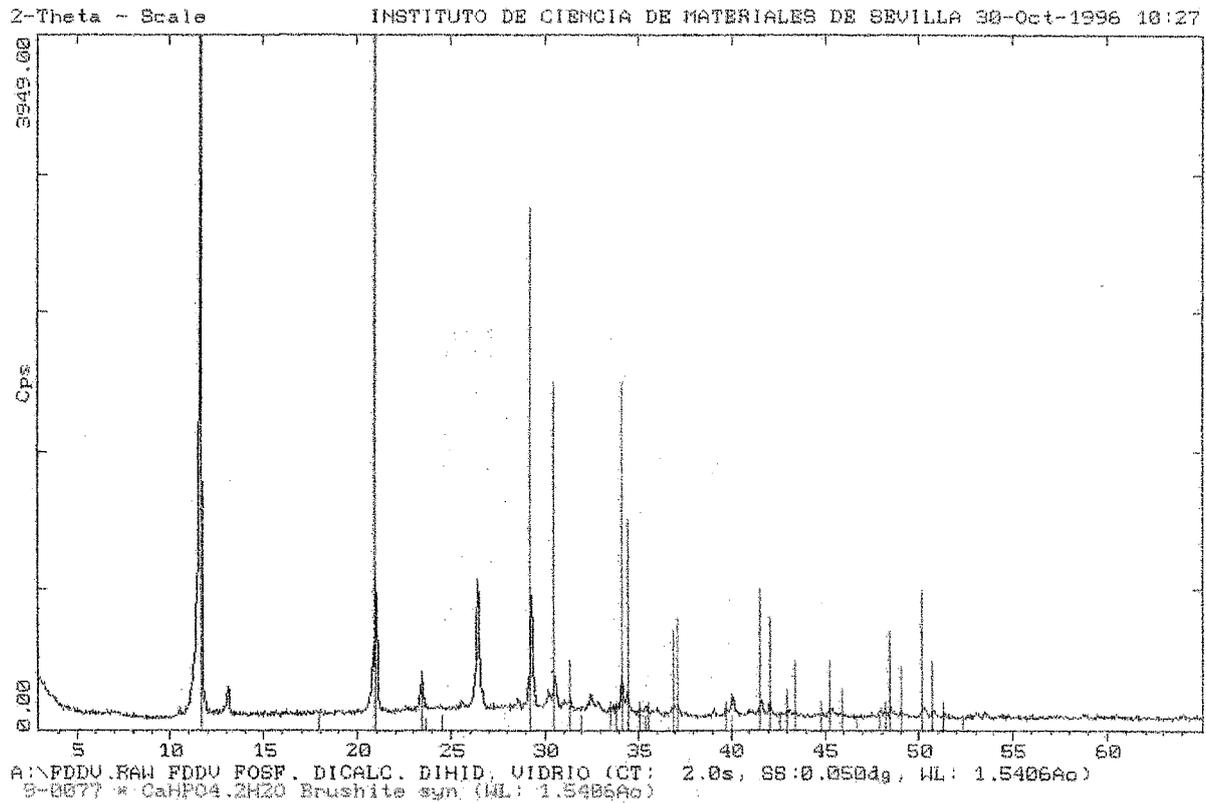


Figura 29. Difractograma de una muestra de polvo de fosfato dicálcico dihidrato forzado a tomar una orientación preferente, junto con un modelo propuesto por la base de datos del difractómetro (líneas verticales).

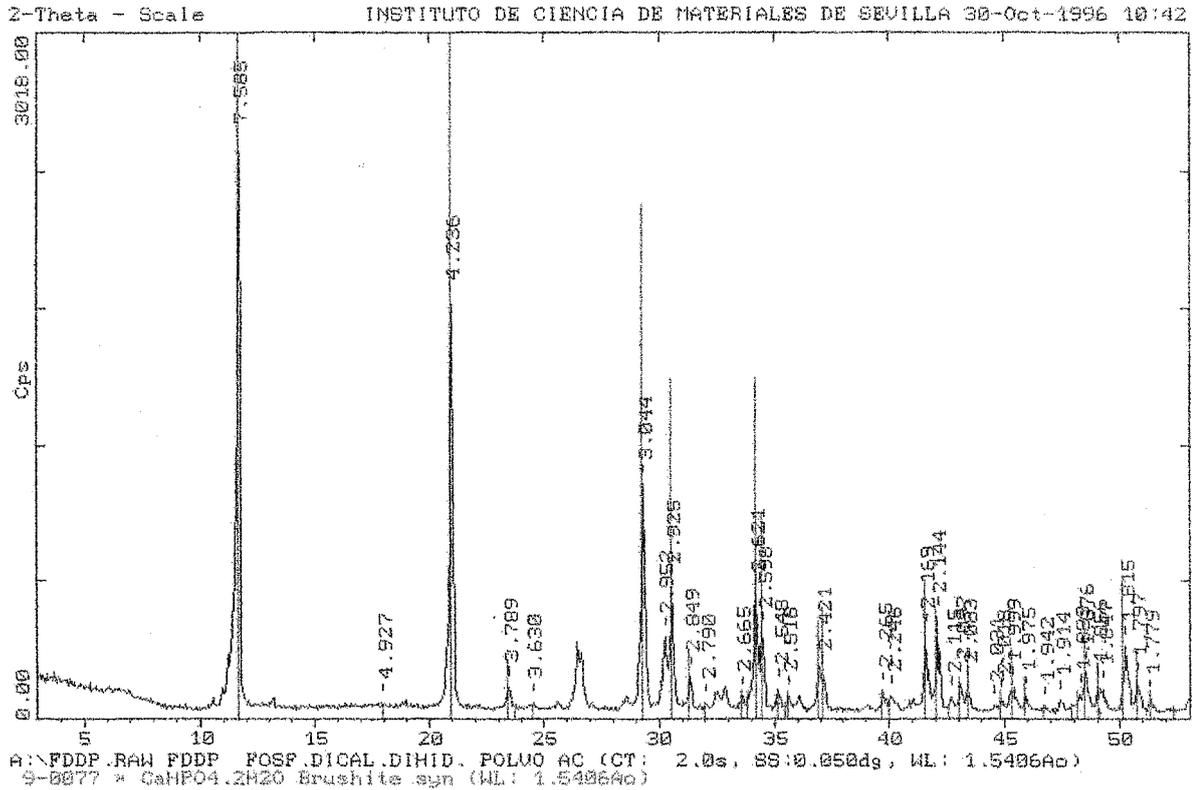


Figura 30: Difractograma de una muestra de fosfato dicálcico dihidratado en polvo, dispuesto de forma aleatoria sobre el portamuestras, junto a un modelo obtenido de la base de datos difractoro.

Análisis de la distribución de los componentes en el comprimido.

Los comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato con Maltrin ® QDM 500, presentan una serie de problemas que no aparecen en el resto de las sustancias cuando se realiza el análisis de rayos X. Si se aplica una radiación con un ángulo de incidencia α de 1° , que es el que se utiliza en todos los ensayos, en el difractograma no aparece ningún pico, dando únicamente un fondo continuo. Si se varía el ángulo de incidencia a un valor de 2° sigue apareciendo el mismo efecto por lo que se aumenta a un valor de 3° donde ya se pueden ver unos pequeños picos aunque prácticamente despreciables. Hay que aumentar el valor de α hasta 5° para alcanzar un resultado óptimo (Fig. 31, pag. 101).

Se intenta buscar una explicación al problema y se cree que el fosfato dicálcico no está tan en la superficie como se piensa y es necesario aumentar el ángulo de incidencia para así llegar a zonas un poco más profundas. Una forma de aclarar este problema es hacer un análisis de imagen de la superficie del comprimido con la ayuda de un microscopio electrónico. Para ello se preparan las muestras de forma que se vea la cara del comprimido y si es posible se hace un corte y se ve la distribución de los componentes a lo largo del espesor. Para cortar los comprimidos se usa un cortapastillas hasta conseguir trozos con forma de prisma triangular, donde las caras superior e inferior coincide con las caras respectivas del comprimido, un lado es el lateral del comprimido y los otros dos corresponden a cortes (gráficamente como un queso en porciones).

La muestra se sujeta a un portamuestras circular con una lámina adhesiva impregnada de carbón y se recubre a su vez con polvo de carbón en el evaporizador. Una vez preparada se introduce en el microscopio electrónico para su análisis. Se pueden utilizar dos tipos de detectores, un detector de electrones secundarios (SE) que da una imagen detallada de todo el relieve de la superficie del comprimido, y un detector de retrodispersión (BSE) con el que se puede analizar y distinguir las sustancias que los constituyen por su composición y densidad. En el análisis de la

muestra que contiene Maltodextrina, esta sustancia aparece como una masa de color oscuro, contrastando notablemente con los cristales de fosfato dicálcico dihidratado que aparece con un color claro y brillante. Este efecto no se detecta en los comprimidos de los lotes 7S y 7F ya que en su composición solo contienen fosfato dicálcico aunque también se analizan para tenerlos como referencia. Los dos lotes aparecen como una masa compactada y muy homogénea cuando se observa con un aumento de 13x (microfotografía 1, pag. 105). Cuando se analiza con un aumento de 108x se puede ver claramente su estructura porosa incluso si se sube aún más (1709x) se distinguen perfectamente los cristales dentro de un poro (microfotografía 2, pag. 105). No existe diferencia en la superficie de los dos comprimidos aunque se han realizado a distintas velocidades de compresión.

Los comprimidos 7MS y 7MF elaborados con un 20% de maltodextrina son mucho más interesantes porque aquí se puede ver claramente el contraste entre las dos sustancias con ayuda del detector BSE. El análisis muestra que la distribución de los componentes no es tan homogénea como se esperaba, puesto que aunque la cantidad de Maltrin® QDM 500 es baja, se observa a simple vista una mayor concentración en determinadas zonas de la superficie del comprimido, sobre todo en las caras y el lateral (microfotografía 3, pag. 105).

Cuando se analizan los comprimidos 7M40F y 7M40S donde el porcentaje que se añade de maltodextrina es del 40%, este efecto se acentúa aún más y las imágenes muestran un comprimido totalmente recubierto por maltodextrina donde la cantidad de fosfato dicálcico que aparece es casi despreciable (microfotografía 4, pag. 107).

Si se analiza una de las caras de un comprimido 7MF con el detector BSE, puede verse el contraste entre las manchas claras y oscuras (microfotografía 5, pag. 107). Si sobre esta misma cara se cambia al detector SE, desaparece el contraste y lo que ahora puede apreciarse con mucha claridad es la superficie, que al contrario de lo que parece en un primer momento no es lisa y lo que antes aparecía como manchas oscuras correspondientes a Maltodextrina ahora forman un relieve pronunciado frente a la superficie lisa que presenta el fosfato dicálcico (microfotografía 6, pag. 107).

Esto ayuda a aclarar aún más la necesidad de aumentar el grado de incidencia

α para poder analizar el fosfato dicálcico presente en la superficie, primero porque existe una tendencia a la migración de maltodextrina hacia las caras y el lateral del comprimido y además porque forma un relieve que dificulta que el haz de radiación incida sobre el fosfato dicálcico.

El porqué de este fenómeno se puede explicar por una migración de maltodextrina hacia la superficie mientras que el fosfato dicálcico queda en el interior. Esto se confirma cuando se analiza un corte del comprimido en el que la zona central aparece una masa de color claro y brillante que corresponde al fosfato dicálcico.

Este fenómeno podría deberse a un mezclado deficiente que no fuese capaz de generar una mezcla randomizada. Sin embargo la concentración de maltodextrina en las partes más externas del comprimido induce a pensar que se trata de un fenómeno real que ocurre durante la compresión. La razón por la que se produce esta migración podría explicarse por la diferencia de densidad entre las dos sustancias que se acerca a la unidad, siendo la del fosfato dicálcico mayor que la de la maltodextrina. Pero esto mismo se da en diferentes mezclas utilizadas en este estudio y no aparece migración.

La migración del fosfato dicálcico hacia las zonas internas puede estar inducido por la mayor dureza de las partículas del fosfato dicálcico frente a la elevada plasticidad de las partículas de maltodextrina (Muñoz-Ruiz 1993; Muñoz-Ruiz 1994; Stamm 1976; Parrott 1989) que hacen que estas últimas puedan irse deformando plásticamente cuando la presión no es suficientemente alta para fragmentar las partículas del fosfato dicálcico.

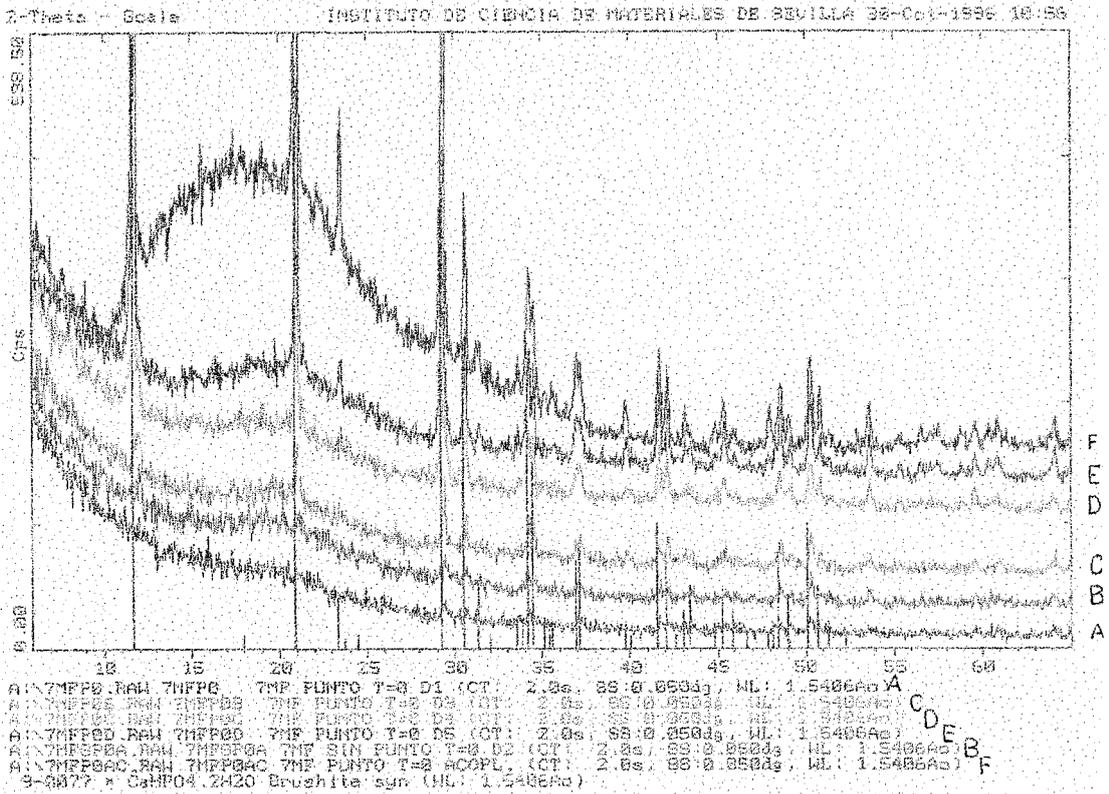
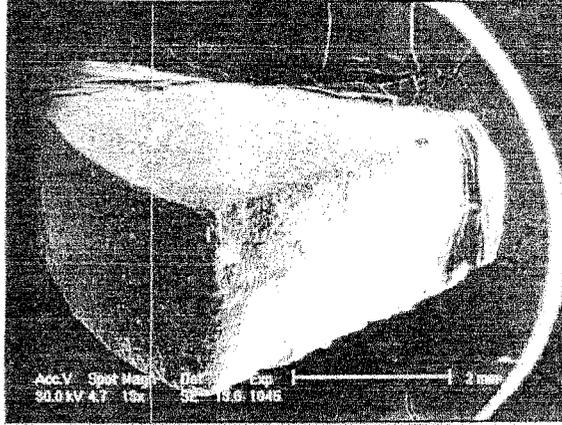
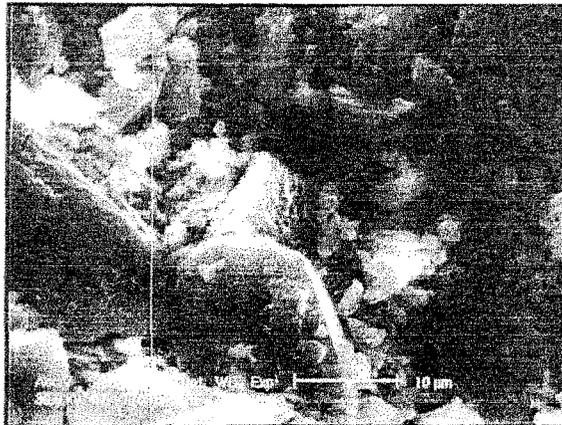


Figura 31: Difractogramas de un comprimido con fosfato dicálcico dihidrato con un 20% de Maltrin® QDM 500 (TMF), elaborado a velocidad rápida de compresión con un ángulo de incidencia de la radiación de α de 1° (gráfico A), 2° (gráfico B), 3° (gráfico C), 4° (gráfico D), 5° (gráfico E) y acoplado (gráfico F) junto con el patrón propuesto por la base de datos del difractómetro (líneas verticales).



Microfotografía 1.- Fragmento de un comprimido de fosfato dicálcico dihidrato puro elaborado a velocidad de compresión rápida. aumento 13x.



Microfotografía 2.- Aspecto de un poro situado en la superficie de un comprimido de fosfato dicálcico puro, con un aumento de 1709x.

Análisis de la partícula

La razón por la que determinadas sustancias presentan una tendencia a tomar una orientación preferente puede encontrar una explicación en el análisis de su morfología. Todo aquel material con cierto aspecto laminar, en un primer momento presenta mayor tendencia a orientarse que aquel de geometría más o menos esférica. Esto explica porqué se produce este fenómeno en los minerales de arcilla ya que su morfología es claramente laminar (Beoasin 1985). Por tanto un apartado complementario a este estudio sería la determinación de la morfología de cada sustancia e intentar deducir a partir de esta, la razón de su posible orientación durante la compresión.

La forma de la partícula influye en un gran número de propiedades del polvo, como el flujo, capacidad de empaquetamiento, interacción con fluidos... (Allen 1981) y en este caso, en la orientación. La técnica empleada para el análisis morfológico, es el microscopio electrónico ya que permite visualizar y medir las partículas de forma individual. Dentro de todos los parámetros que proporciona el análisis, hay que considerar como los más representativos, el *factor de forma* y la *relación de aspecto*.

En este trabajo, la definición de factor de forma corresponde a una relación entre el área y perímetro de la partícula, dando información sobre su esfericidad. Cuando la partícula es esférica el factor de forma es 1, siendo menor que la unidad en el resto de los casos. Se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Factor de Forma} = 4 \pi \frac{\text{area}}{\text{perimetro}}$$

Otro parámetro relacionado con la morfología de la partícula es la relación de aspecto, que se define como el cociente entre el radio máximo horizontal (Max X) y el radio máximo vertical de la partícula (Max Y) (Imagen Analysis for Philips S. E. M. 1991):

$$\textit{Relacion de aspecto} = \frac{\text{Max } X}{\text{Max } Y}$$

Para partículas redondas o cuadradas este valor es 1, si es una partícula alargada en la dirección x , el valor es mayor de la unidad, pero si esto ocurre en la dirección y , es menor.

Cuando se prepara la muestra para ser observada al microscopio, el polvo se deposita aleatoriamente sobre una cinta adhesiva de carbón. Puede decirse que adoptan una postura de máxima estabilidad. Por ejemplo, un cilindro de altura kd , donde d es el diámetro, se colocará sobre su altura cuando k sea mayor de 1, y sobre su base cuando sea menor. Laird (1971) encuentra que existe una región entre $0.85 > 1 > 1.5$ donde pueden darse las dos posibilidades.

Según esto y comparando con los datos de la Tabla 3, obtenidos a partir del análisis de imagen de cada muestra, sólo la teofilina mostraría tendencia a adoptar una orientación preferente. Esto es cierto en parte, es decir, los cristales aciculares tienden a depositarse de forma paralela a la superficie aunque pueden colocarse sobre cada uno de los planos que constituyen su lateral sin que exista preferencia de unos sobre otros. Este efecto explica el porqué a pesar de preparar la muestra para conseguir una orientación preferente, el resultado no sea satisfactorio. La deposición de una agujas sobre otras implicará igualmente una disposición sin orientación preferente.

En principio, el resto de los materiales pueden presentar todas las posibles orientaciones cuando se depositan libremente sobre una superficie. De cualquier modo, las partículas con mayor relación de aspecto son las que presentan mayor tendencia a sufrir una orientación preferente. Según esto, el aceclofenaco y el ácido ascórbico serían los más propicios, pero a partir de los resultados obtenidos, sólo el aceclofenaco es el que presenta esta propiedad. La razón puede buscarse en la distribución del tamaño de partícula, donde el ácido ascórbico presenta una distribución más amplia. Esta puede ser la causa de la

disposición aleatoria de las partículas.

Tabla 3:

Material	Factor de forma	Relación de aspecto	Diámetro medio (μm)
Aceclofenaco	0,914 (0,339)	1,259 (0,560)	31,759 (24,842)
Acido Ascórbico	0,707 (0,269)	1,223 (0,512)	20,768 (20,292)
Teofilina	0,392 (0,163)	1,539 (1,329)	193,078 (98,525)
Cloruro sódico	0,769 (0,286)	1,189 (0,554)	105,569 (62,984)
Fosfato dicálcico dihidrato	0,597 (0,190)	1,100 (0,303)	90,078 (82,31)

Las microfotografías tomadas con ayuda del microscopio electrónico puede facilitar el análisis del efecto, de una forma más gráfica.

La muestra de polvo de aceclofenaco (microfotografía 7), presenta una geometría caracterizada por la aparición de planos muy marcados, que podría aclarar el fenómeno de la orientación. El hecho de que ésta no sea muy completa, puede explicarse por dos razones, primero, que los cristales presentan un cierto volumen o altura que hace disminuir la tendencia a colocarse de una forma determinada sobre una superficie, y segundo, la presencia de un excipiente que amortigua el efecto de la presión sobre las partículas.

La microfotografía 8, corresponde a partículas de ácido ascórbico, revela que son cristales de estructura más o menos irregular, aunque presentan planos muy marcados que en un primer momento pueden hacer creer en la posibilidad de una cierta orientación. La presencia de cristales pequeños y de variada morfología dificulta la orientación ya que amortigua el efecto de la presión sobre los cristales grandes y la difracción de la radiación que producen, enmascara el posible efecto de orientación propio de los cristales de mayor tamaño. A esta característica propia de la partícula y que se refleja en el valor de la desviación estandar, hay que sumar el efecto de la maltodextrina, que también dificulta la orientación de los cristales.

El estudio microestructural de la teofilina muestra una geometría muy clara donde los cristales aparecen agrupados formando paquetes de agujas más o menos irregulares (microfotografía 9). Como se ha dicho, en un principio esta imagen puede resultar un poco contradictoria con los resultados obtenidos, ya que podría interpretarse que estos cristales aciculares al depositarse sobre una superficie presentan una tendencia a tomar una orientación determinada, pero puede hacerlo sobre cualquiera de los planos laterales.

Tal vez los cristales de cloruro sódico son de los más estudiados y nombrados en la bibliografía (Down 1983) por lo que se conoce perfectamente su estructura cúbica típica. La microfotografía 10, de una muestra de polvo previa a la compresión confirma este hecho. La ausencia de orientación preferente de estos cristales puede explicarse porque al ser un cubo presenta la misma posibilidad de colocarse sobre cada una de sus caras.

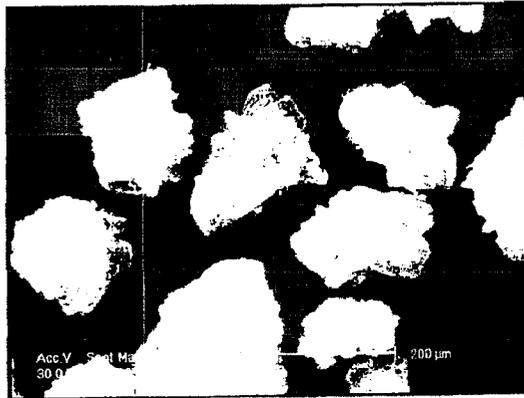
La microfotografía 11, muestra que los cristales de fosfato dicálcico dihidratado son totalmente irregulares pero se agrupan en partículas que presentan un alto grado de esfericidad, lo que justifica que no presenten un plano preferente sobre el que colocarse cuando se depositan sobre la superficie, incluso cuando se le aplica presión. Los datos de la Tabla 3 muestran que este material tiene una relación de aspecto baja lo que da idea de esfericidad.



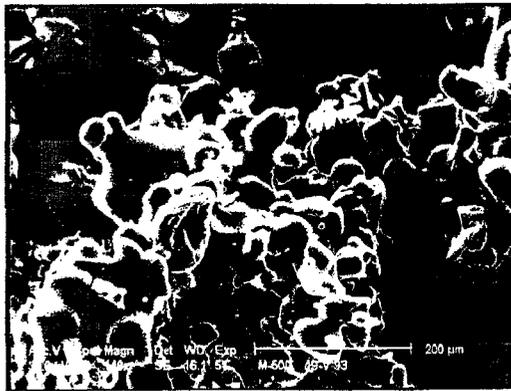
Microfotografía 9: Muestra de polvo de teofilina.



Microfotografía 10: Muestra de polvo de cloruro sódico.



Microfotografía 11: Muestra de polvo de fosfato dicálcico dihidrato.



Microfotografía 12: Muestra de polvo de Maltrin® QDM 500.

Estudio de porosidad

En este apartado se analizan los resultados de porosidad de los distintos lotes, obtenidos a lo largo del período de almacenamiento.

Existen distintas técnicas (adsorción de gas, permeametría...(A. Juppo, 1996a)) para la medida de la porosidad, tal y como queda recogido en el apartado correspondiente a *Métodos*. En este trabajo se utiliza la técnica de intrusión de mercurio.

Si se compara la medida del *Area superficial* realizada a partir del porosímetro de mercurio con la obtenida por el método adsorción de gas, pueden dar lugar a resultados diferentes. Los datos más correctos se consiguen con la técnica de adsorción de N₂, aunque puede considerarse que existe una buena correlación entre los dos. En el caso de que los resultados obtenidos por las dos técnicas no coincidan, no tiene porqué implicar que alguna no sea correcta, pudiéndose incluso utilizar esta diferencia para obtener información, que cada una por separado no es capaz de proporcionar. Como ya se ha comentado, el porosímetro está indicado para determinar la distribución de tamaño de poro, aunque solo es capaz de medir los poros mayores de 32A de radio (para aquellos aparatos que alcanzan una presión de 33.000 psi), mientras que el método de adsorción de gas es capaz de medir el área superficial de poros aún más pequeños. Por tanto, cuando el resultado de la medida del área superficial sea mayor en la técnica de adsorción, indicará que existe una población de poros de muy pequeño diámetro. Existe otro factor por el que algunos autores prefieren para la medida del área superficial el método de adsorción de gas, y es el problema que puede aparecer cuando las paredes del poro presentan rugosidad, pues mientras que esta técnica sí es capaz de detectarlas, el porosímetro no (Lowell y Shields 1983d).

En este estudio se utiliza el porosímetro de mercurio ya que su medida del *Area superficial* puede considerarse correcta, con la limitación de no poder medir el área de los poros de menos de 32A de radio (cuando alcanza una presión de 33.000 psi), aunque este valor resulta a veces despreciable. Además el porosímetro de mercurio

ofrece una información muy valiosa: la distribución de tamaño de los poros, que indica la cantidad de poros de un determinado radio que existen en el comprimido. De esta forma se puede analizar por un lado, cómo la velocidad de compresión puede influir en la distribución de los poros y además, si el almacenamiento induce cambios en la estructura interna que pueda alterar dicha distribución.

Son muchos los parámetros que proporciona el análisis realizado por el porosímetro de mercurio, entre los que destacan:

Bulk Density (g/cc), que es la masa del sólido, dividido por el volumen que ocupa incluyendo sus huecos. Esta medida de densidad, cuando se habla en términos de reología de polvos, puede traducirse como *densidad aparente* ya que es la del polvo tal cual, teniendo en cuenta los huecos y antes de someterlo a apelmazamiento. En el caso de los comprimidos, se considera que este término puede traducirse también como *densidad aparente*, entendiendo esta como la medida de la densidad del comprimido realizada cuando la muestra se pone en contacto con el mercurio a una presión de 25 PSI (ligeramente superior a la atmosférica) y donde los huecos de radio menor que 7.10^4 Å aún no han sido intruidos (Quantachrome corporation, instruction manual).

Apparent Density (g/cc), que se obtiene tras la intrusión de mercurio a alta presión y donde casi el total de los poros han sido llenados, salvo aquellos que tienen un radio menor de 32Å. Este término puede traducirse como *densidad real* ("la masa de un sólido dividido por el volumen ocupado, sin tener en cuenta los huecos") ya que la diferencia entre los dos términos, puede resultar en este caso prácticamente despreciable.

Volumen total intruido (cc/g) es la cantidad de mercurio que se introduce en los poros desde que comienza a aplicársele presión hasta que alcanza su valor máximo de 33.000 psi. Este parámetro está estrechamente relacionado con el porcentaje de porosidad, es decir, a mayor volumen intruido, la muestra debe presentar un mayor porcentaje de poro.

El *Porcentaje de porosidad* se obtiene a partir del producto de la Densidad aparente (Bulk Density) por el Volumen total intruido y da idea de la proporción de

poros que presenta la muestra con relación al volumen total de la misma. Los valores entre lotes pueden considerarse comparativos cuando la diferencia entre ellos es superior al 1% (Quantachrome corporation, instruction manual).

A pesar de que estos dos últimos parámetros dan una visión rápida y clara de la estructura del comprimido, no pueden proporcionar una información precisa sobre la distribución de estos poros. Con estos datos solo se podría conocer el volumen que ocupan los poros dentro del comprimido, pero no las características de los mismos.

Area superficial total (m^2/g), es la medida de toda la superficie de los poros del comprimido, suponiendo que el poro tiene forma cilíndrica. Este valor aislado no puede dar idea de la porosidad, ni de la distribución de los poros ya que pueden existir muchos poros pequeños que tengan la misma superficie que un único poro grande. Para lotes con igual porcentaje de porosidad, cuanto mayor sea el área Superficial total indicará que existe mayor población de poros pequeños.

Además, el método del porosímetro de mercurio puede proporcionar los valores de la Media, Moda y Mediana del radio de poro, al que corresponde un volumen intruido, área superficial y fracción de número de poro.

Los datos referentes a la *Media* de los valores del Volumen intruido, área superficial y Fracción de número de poro se calculan a partir de un radio de poro medio, que se obtiene según la siguiente ecuación:

$$r = 2 \frac{(V_{inicial} - V_{final})}{(A_{inicial} - A_{final})}$$

donde V es el volumen de mercurio que se introduce y A el área, al inicio y al final de cada intervalo (Quantachrome corporation, instruction manual). El cálculo del radio de poro medio se consigue asumiendo que el poro tiene una geometría cilíndrica. Una vez que se conoce el valor del radio medio, se puede conocer la cantidad de mercurio

medida en volumen que se introduce a ese radio, así como el área superficial y la fracción de número de poro que tiene.

Para el cálculo de la *Moda*, que se interpreta como el dato que más se repite, se toma el valor más alto de la función ($Dv(r,d)_{max}$), que muestra los cambios de volumen de mercurio intruido, por unidad de intervalo de radio de poro.

$$Dv(r) = \frac{P}{r} \frac{dv}{dp}$$

Este valor proporciona información acerca del valor de radio de poro en el que aparece la mayor población de poros.

El término dv/dp , es la primera derivada de los valores del volumen frente a la presión aplicada. Es importante porque contribuye al cálculo de otras funciones, como la función de distribución de volumen ($Dv(r,d)$), función de distribución del área ($Ds(r,d)$) y fracción de número de poro.

Para el cálculo de la *Moda* del área superficial se usa la función $Ds(r,d)$ que indica el área superficial que más se repite y el radio de poro al que pertenece. La *Moda* de la fracción de número de poro señala el radio de poro en el que existe más fracción de población.

El valor del radio de poro al que corresponde los datos anteriores frecuentemente coinciden en los tres parámetros.

Los valores referente a la *Mediana*, que se considera el punto donde existen igual número de datos anteriores y posteriores a él, se obtienen de la siguiente forma para los tres parámetros estudiados:

La *Mediana* del volumen intruido se calcula mediante la suma del volumen al inicio y al final del ensayo, y dividiendo el valor obtenido por dos. A este resultado le corresponde un radio de poro determinado:

$$V_{mediana} = \frac{(V_{acum.inicio} + V_{acum.final})}{2.0}$$

Del mismo modo se obtienen los valores correspondientes al área superficial, calculando previamente la mitad del área y buscando el radio de poro al que pertenece:

$$A_{mediana} = \frac{(A_{inicio} + A_{final})}{2.0}$$

La Mediana para la fracción de número de poro, corresponde al radio en el cual la fracción de número de poros es 0.5.

Una vez que se conoce cómo se obtienen los datos que proporciona el análisis del porosímetro de mercurio, se puede ver cómo se interpretan, aunque para hacerlo de una forma más práctica, es mejor a medida que se analizan los lotes de comprimidos de este estudio.

En lo referente a esta técnica hay que decir que el comprimido que se utiliza en este ensayo, no se puede volver a emplear para hacer un seguimiento de su porosidad durante el almacenamiento, como ocurre con el estudio de difracción de rayos X, ya que aquí se produce un fenómeno llamado *atrapamiento*, donde algo de mercurio queda retenido en los poros sin poder salir.

Todos los datos se obtienen directamente del ensayo, salvo el porcentaje de porosidad que se calcula a partir del producto de la densidad aparente (g/cc) por el volumen total intruido (cc/g).

Los resultados obtenidos tras el estudio de la porosidad en comprimidos de aceclofenaco, se pueden analizar teniendo en cuenta el efecto que produce tanto el envejecimiento, como la velocidad de compresión, en la estructura interna del comprimido.

Análisis del lote 2MS

La Tabla 4 (ver pag.127) recoge los resultados de porosidad del lote de comprimidos de aceclofenaco elaborado a velocidad de compresión lenta (4 mm/s).

A la hora de su análisis, el dato que puede dar una información rápida de posibles cambios, es el porcentaje de porosidad. Su valor, como ya se ha comentado, da idea del espacio que en el comprimido está ocupado por poros. Variaciones representativas (mayores del 1%) indican que se ha producido una reestructuración. Puede darse el caso que aunque no exista cambios en el porcentaje de porosidad global, sí se hayan producido modificaciones y el hueco que antes ocupaba un único poro grande, ahora lo pueden ocupar múltiples poros pequeños, o viceversa. Por esta razón, este parámetro debe acompañarse de otros que ayuden a matizarlo.

En los lotes de comprimidos de aceclofenaco hay que destacar la variación que se produce entre la medida a $t=0$ (X) y la realizada 3 semanas después (Y), donde se observa una disminución del porcentaje de porosidad. Este efecto no aparece cuando se comparan los lotes medidos a las 3 semanas y 3 meses (Z). Parece que durante la primera parte del almacenamiento, la porosidad muestra tendencia a disminuir, aunque luego se estabiliza hasta el final del estudio. Esto mismo se observa cuando se analizan los resultados del volumen total intruido, ya que ambos parámetros tienen un comportamiento paralelo (a mayor porosidad, mayor volumen de mercurio se introduce en la muestra). Para ver cómo esta variación del porcentaje de porosidad afecta a la población general de poros, se analiza el resto de los parámetros.

Los valores de la densidad aparente y la densidad real, presentan un ligero

aumento a medida que transcurre el período de almacenamiento, aunque esta variación es prácticamente despreciable.

El área superficial total da unos datos con muy ligeras variaciones. Por un lado, el cambio que se produce durante el primer período de almacenamiento, es más leve que durante el segundo, aunque este margen es muy estrecho. Si se analizan estos datos con los obtenidos del porcentaje de porosidad y volumen intruido, se pueden interpretar a modo de hipótesis, de la siguiente forma y donde el análisis del resto de la información puede ayudar o no a confirmar.

Durante el primer período de almacenamiento, se produce una clara disminución de la porosidad, así como del volumen intruido y sin embargo el área superficial total permanece constante o incluso aumenta ligeramente. Esto puede explicarse por la desaparición de poros de mayor radio y pudiendo aparecer a su vez poros de menor radio, que aunque apenas contribuyen a aumentar el porcentaje de porosidad, sí afectan al área superficial total de la muestra.

Durante el segundo período de almacenamiento, el porcentaje de porosidad y el área superficial total permanecen prácticamente constante. En principio se puede pensar que en este caso no se ha producido un cambio en la estructura porosa del comprimido, aunque para confirmarlo ha de analizarse el resto de la información.

Continuando con los datos, hay que fijarse en la Media, que como ya se ha comentado se obtiene a partir del cálculo del radio medio de poro, y cuyo valor orienta sobre cómo se distribuye en general la población de poros. Si se observa, los tres datos de radio medio de poro siguen la tónica que se obtuvo antes, es decir, durante el primer período de almacenamiento el radio de poro medio tiende a disminuir lo que indica que en la población de poros se produce una disminución de poros de mayor tamaño. En el segundo período permanece prácticamente constante, lo que puede hacer pensar que la población se ha estabilizado.

Los valores del volumen medio intruido indican la cantidad de mercurio que se introduce cuando alcanza el radio de poro medio determinado. En la medida X, a pesar de ser el valor de radio más alto, es el que presenta mayor volumen intruido

acumulativo, mientras que los datos de los tiempos Y y Z, presentan una ligera variación entre ellos, al igual que ocurre con los valores medios de sus radios. Esto indica a primera vista que la medida X presenta más poros de mayor tamaño que el resto.

Si se continúa el estudio con los valores del área superficial y la fracción de número de poro media, correspondientes a los radios medios determinados anteriormente, hay que destacar la variación de X con respecto a Y y Z, que como era de esperar, aumenta con el tiempo de almacenamiento, ya que corresponden a valores más pequeños de tamaño de radio de poro.

Los datos de la Moda dan idea de dónde aparece el mayor número de poros, que como refleja la Tabla 4 (ver pag. 127), son muy parecidos en las tres medidas y oscilan alrededor del valor límite de medida del aparato: 32A. Analizando globalmente la fracción de número de poro, volumen intruido y área superficial, se puede ver con claridad que los datos que más se repiten se encuentran en valores de radio muy pequeño, por lo que se puede concluir, que la mayoría de la población de poros en el comprimido está formada por poros de radio muy pequeño, que se acercan al valor límite de detección del aparato.

La Mediana indica el valor en el que existe igual número de puntos por encima y por debajo de él. Los resultados vuelven a confirmar la suposición anterior, pues X presenta un mayor volumen intruido a un radio de poro mayor, mientras que las otras dos medidas, son muy parecidas entre sí, para un volumen intruido prácticamente igual.

Toda la información que proporcionan estos datos es puntual. Para profundizar en este estudio se puede recurrir a un análisis más detenido de cada uno de los puntos que se miden, cuya información, aunque más complicada en su tratamiento, sí es capaz de describir el comportamiento general de la población de poros del comprimido. Para resumir y facilitar el análisis se ha construido una tabla orientativa, que aparece al final de este capítulo como Tabla 5 (ver pag. 127). El análisis debe hacerse comparando las distintas medidas para un mismo rango de poro. Siguiendo la normativa propuesta por la I.U.P.A.C. (Sing 1978) para la clasificación de los poros en la determinación del

Area superficial y la Porosidad, se denominan *mesoporos* aquellos que poseen un radio entre 20 y 500A, y *macroporos* a aquellos de más de 500A. Siguiendo esta clasificación y relacionándola con la Tabla elaborada para cada lote, se considera mesoporos a los cuatro últimos intervalos y los siete restantes entran dentro de la denominación macroporo. Para facilitar un poco más el comentario de los resultados, en este trabajo se realiza una subdivisión de los macroporos, en bajo (de 5.001 a 500A), medio (de 50.001 a 5.000A) y alto (de $2 \cdot 10^6$ a 50.000A).

El análisis del primer intervalo de radio de poro (de $2 \cdot 10^6$ a 500.000A), confirma la hipótesis planteada a partir del estudio de los resultados anteriores, es decir, la medida que se realiza a tiempo 0 es la que presenta mayor población de poros de valores altos de radio, siendo incluso casi diez veces superior a las otras dos, cuyas diferencias pueden considerarse despreciables.

Los resultados del segundo intervalo, que llegan hasta un valor de radio de 99.000A, presentan el mismo esquema que el grupo anterior, donde X llega a alcanzar valores muy superiores de volumen de mercurio lo que da idea de que la población de poros en este rango es mucho más numerosa. De nuevo, los valores de Y y Z presentan pequeñas variaciones, aunque son mínimas.

El intervalo desde 99.000 hasta 50.000A, supone un cambio muy brusco del volumen de mercurio que se introduce en este intervalo de poros cuando se observa la medida X, ya que su valor desciende hasta niveles iguales a los alcanzados anteriormente por Y o Z, que a su vez, siguen constantes.

Los valores de Y y Z descienden en el siguiente intervalo (hasta 9.000A), mientras que X aumenta. Cuando el intervalo llega hasta 5.000A las tres medidas sufren un claro aumento.

Uno de los intervalos más destacados es el que llega a un valor de 900A de radio, porque es en el que se igualan las tres medidas, y además alcanzan los valores más altos de volumen de mercurio intruido.

El resto de los intervalos que van desde 500 hasta 32A (mesoporo), aunque con muy ligeras variaciones, puede decirse que los datos son iguales para las tres

medidas.

Con todo esto, se puede confirmar la hipótesis que se planteó en un primer momento, es decir, los comprimidos del lote 2MS medidos a $t=0$, presentan mayor porosidad, debida a una mayor población de macroporos de alto radio, que los comprimidos del mismo lote, medidos a las 3 semanas y 3 meses. A su vez el análisis de estos dos últimos tiempos de almacenamiento demuestran que aunque existen pequeñas variaciones entre ellos, son prácticamente despreciables.

Una representación gráfica de la distribución de poros según el tamaño de radio, aparece en la Figura 32 (ver pag 129). La primera parte de la gráfica no representa con nitidez las tres curvas ya que la cantidad de poros que aparecen a estos valores de radio son muy pequeños al compararlos con los poros correspondientes a valores de radio próximos al límite. Es a partir de un valor cercano a los 10.000A, cuando las curvas comienzan a definirse, aunque como ya se podía predecir por el análisis de los datos, son prácticamente superponibles, ya que a este nivel de radio de poro las variaciones entre las tres medidas son pequeñas.

La representación dv/dp frente al radio (Figura 33, ver pag. 131), indica la cantidad de mercurio que penetra en el comprimido a cada intervalo de presión determinada. Aquí si se puede ver con claridad cómo se introduce mucho más mercurio en X que en Y o Z, debido a que posee mayor población de poros a este nivel. Las curvas se solapan y se hacen prácticamente nulas a medida que disminuye el radio de poro, ya que el volumen de mercurio que se introduce es muy pequeño, aunque la población de poros tienda a aumentar.

Tabla 4: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de aceclofenaco con Maltrin® QDM 500, a velocidad de compresión lenta, medido a los 3 tiempos.

2MS Aceclofenaco-Maltrin(80/20)		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t = 3meses)
Densidad aparente (g/cc)		1,3453	1,3693	1,3788
Densidad real (g/cc)		1,5096	1,5144	1,5156
Volumen total intruido (cc/g)		0,1217	0,0748	0,0703
Area superficial total (m ² /g)		5,6391	5,7963	5,3615
Media	Volumen intruido (cc/g)	1,015.10 ⁻¹ (4,32.10 ² A)	5,701.10 ⁻² (2,582.10 ² A)	5,477.10 ⁻² (2,620.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	4,432.10 ⁻¹ (4,32.10 ² A)	6,171.10 ⁻¹ (2,582.10 ² A)	5,256.10 ⁻¹ (2,620.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	1,324.10 ³ (4,32.10 ² A)	3,174.10 ³ (2,582.10 ² A)	9,112.10 ³ (2,620.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	1,965.10 ⁻⁴ (3,241.10 A)	2,834.10 ⁻⁴ (3,246.10 A)	3,530.10 ⁻⁴ (3,242.10 A)
	Area superficial total (m ² /g)	5,600.10 ⁻² (3,241.10 A)	7,790.10 ⁻² (3,246.10 A)	4,007.10 ⁻¹ (3,413.10 A)
	Fracción de n° de poro	3,221.10 ⁻¹ (3,241.10 A)	4,944.10 ⁻¹ (3,246.10 A)	2,150.10 ⁻¹ (3,242.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	6,083.10 ⁻² (5,734.10 ³ A)	3,741.10 ⁻² (2,260.10 ³ A)	3,514.10 ⁻² (2,558.10 ³ A)
	Area superficial total (m ² /g)	2,816 (6,338.10 A)	2,898 (5,778.10 A)	2,683 (5,419.10 A)
	Fracción de n° de poro	5,215.10 ⁻¹ (4,307.10 A)	5,056.10 ⁻¹ (4,140.10 A)	8,665.10 ⁻¹ (3,413.10 A)
% Porosidad		16,37	10,24	9,69

Tabla 5: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos aceclofenaco con Maltrin® QDM 500, a velocidad de compresión lenta, medido a los 3 tiempos.

Radio de poro 2MS (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0192	0,0012	0,0022
500.000 ... 99.001	0,0211	0,0026	0,0013
99.000 ... 50.001	0,0012	0,0029	0,0014
50.001... 9.001	0,0051	0,0011	0
9.001... 5.001	0,0182	0,0079	0,0108
9.001... 901	0,0314	0,032	0,0324
900... 501	0,0053	0,0067	0,0053
500... 101	0,0082	0,0085	0,0062
100... 51	0,0067	0,0079	0,0056
50 ... 32	0,0053	0,004	0,0051

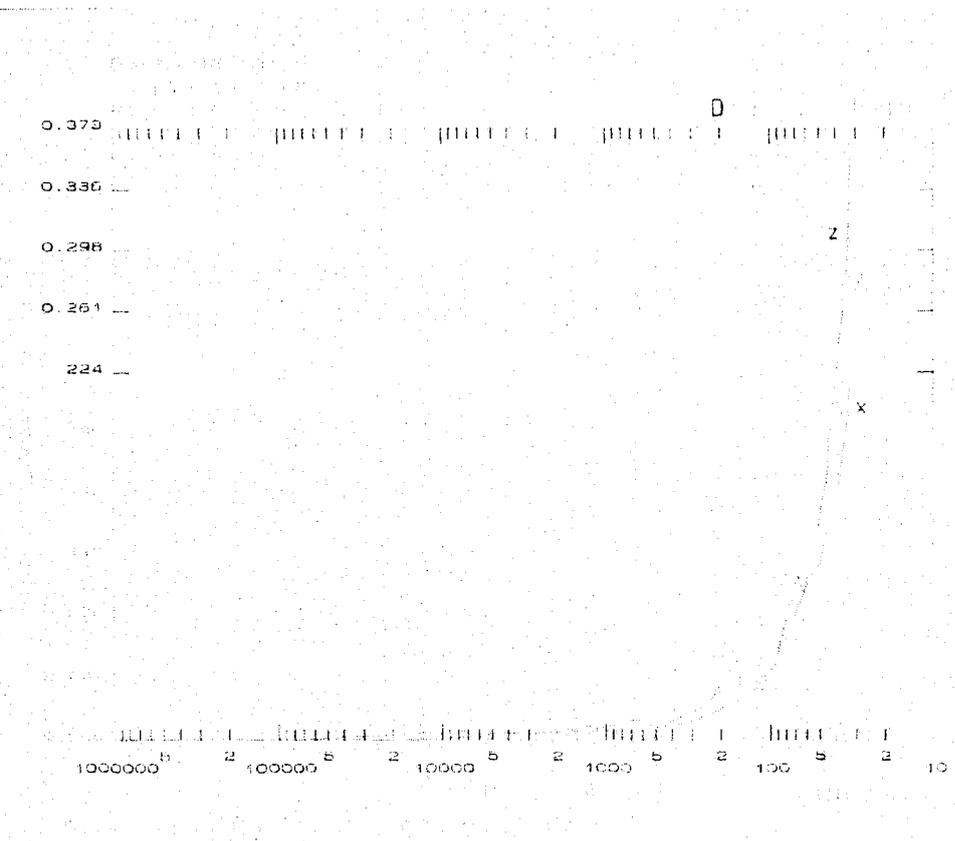


Figura 32: Representación de la función $Dv(r)$ frente al radio de poro, para el lote de comprimidos de aceclofenaco y Matrín@ QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad lenta, en los tiempos 0 (gráfico X), 3 semanas (gráfico Y) y 6 meses (gráfico Z).

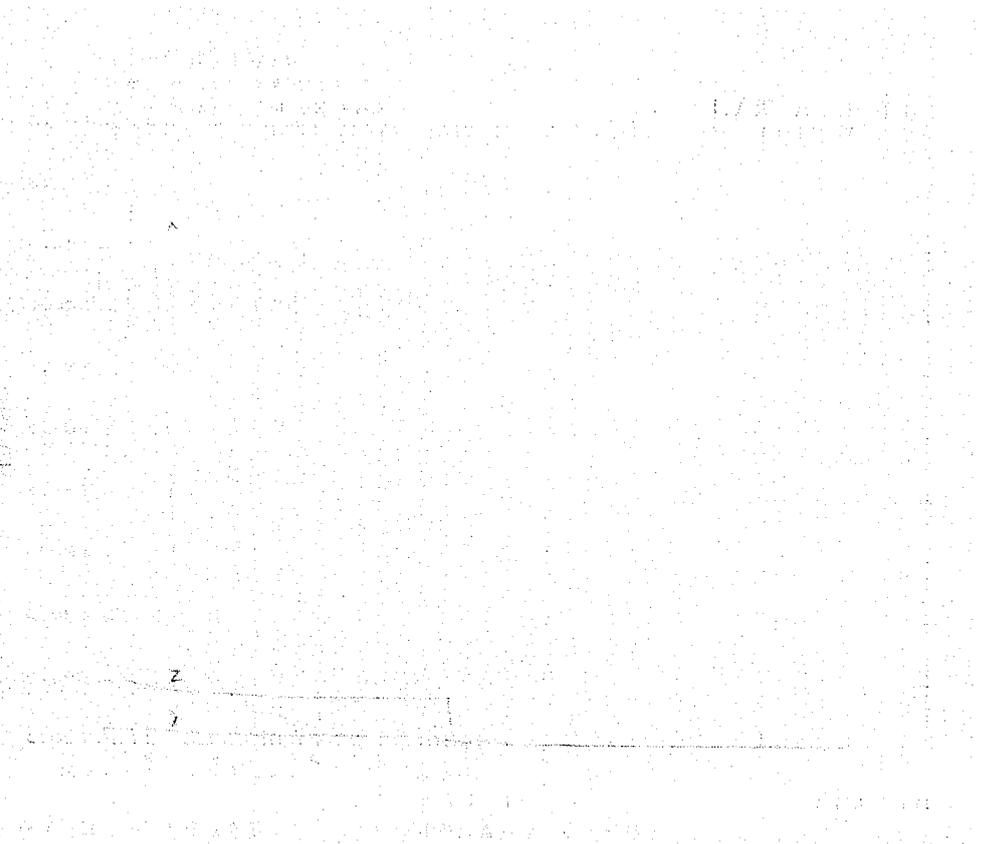


Figura 13: Representación de la función dv/dp frente al radio de poro, para el lote de comprimidos de aceclofenaco y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad lenta, en los tiempos 0 (gráfico X), 3 semanas (gráfico Y) y e meses (gráfico Z).

Análisis del lote 2MF

Los datos obtenidos de los lotes de comprimidos de aceclofenaco elaborados a velocidad de compresión rápida (54 mm/s) se recogen en la Tabla 6 (ver pag. 137).

Para su análisis se puede seguir el mismo guión que se emplea en el lote 2MS. En primer lugar hay que destacar cómo en este lote de comprimidos, también aparece una variación en el porcentaje de porosidad, principalmente entre la primera ($t=0$) y la segunda y tercera medida. A su vez, estas dos presentan una leve variación entre sí, que aunque no tan importante, hay también que analizarla.

Los datos referentes a las densidades, tanto aparentes como reales, presentan unos valores prácticamente constantes, con apenas ligeras diferencias.

El área superficial total, al igual que ocurre con el porcentaje de porosidad, disminuye durante el primer período y en el segundo vuelve a aumentar.

Con estos datos se puede hacer una primera hipótesis, en la que durante el primer período de almacenamiento el descenso de porosidad afecte tanto a macroporos de alto radio como a los mesoporos, ya que los datos indican que no solo desciende el mercurio que se introduce, sino el área superficial. La desaparición únicamente de poros de gran tamaño no podría causar este efecto. Por otro lado, durante el segundo período vuelve a aumentar moderadamente tanto la porosidad y el volumen de mercurio, mientras que el efecto en el área superficial es mucho más marcado, lo que indicaría que se ha dado un pequeño paso atrás, apareciendo mayor cantidad de mesoporos y macroporos medio-bajo.

El análisis del resto de los datos que proporciona el porosímetro, puede confirmar o no esta hipótesis.

Si se analizan los valores de la Media que corresponden a los radios en las tres medidas, este sufre un descenso mientras transcurre el período de almacenamiento. Este dato, como ya se ha dicho, da idea de cómo se distribuye la población, aunque su información es escasa sobre el seguimiento de las características globales de la población. La disminución progresiva del radio de poro que se produce durante el

período de almacenamiento, indica que en la población tiende a disminuir el número de poros de mayor tamaño a favor de poros de menor radio.

En relación al volumen medio intruido destacar que aunque X presenta el mayor radio de poro, es el dato que tiene mayor volumen medio acumulativo intruido, esto confirma que posee mayor población de poros de gran tamaño. Esto mismo ocurre en la fracción de número de poro media.

La Moda, al igual que en el lote de comprimidos 2MS, se localiza en un radio de poro cercano a 32A para las tres medidas, lo que indica que ese radio posee mayor cantidad de poros que cualquier otro punto del ensayo.

Los valores correspondientes a la Mediana (valor que se encuentra en la mitad de todos los datos) siguen la misma secuencia del volumen total intruido, primero descende para luego volver a aumentar lo que indicaría que durante el primer período disminuye la porosidad en general, y que durante el segundo, la población vuelve a subir y como indican los datos de la mediana del área superficial, quizás algo más en la zona de mesoporos.

Los datos referentes a la medida del volumen de mercurio que se introduce en cada intervalo de radio, se resumen en la Tabla 7, página 137.

Analizando estos datos se puede ver cómo en el primer intervalo de radio de poro, el mayor volumen de mercurio intruido corresponde a la medida X, lo que concuerda con lo que se pensaba tras el análisis de los datos anteriores. Los datos de las medidas Y y Z dan unos valores parecidos entre sí.

Tras aplicar la presión necesaria para que se llenen de mercurio la población de poro comprendida en un radio de 500.000 hasta 99.000A, continúa la tendencia anterior con un aumento del volumen que se introduce en los comprimidos de X, seguido de la muestra Z.

Otros dos rangos interesantes son por un lado los que alcanzan hasta un valor de 9.000A, y el que va desde este último hasta 5.000A. Los datos indican cómo la cantidad de mercurio que se introduce dentro del comprimido aumenta progresivamente hasta que en este último rango, los valores de las tres medidas casi llegan a igualarse,

sobre todo cuando se introduce en el rango que alcanza los 900A de radio de poro. A partir de aquí el volumen desciende para los tres datos de forma brusca y paralela.

De toda esta información se puede deducir por un lado, que en los comprimidos del lote 2MF X presenta mayor cantidad de macroporo alto, que Y y Z. Después, la cantidad de mercurio introducido para los rangos de menor radio de poro se iguala, lo que indica que la porosidad puede considerarse la misma en las tres medidas, a ese nivel de radio de poro. Los datos de un ligero aumento de la porosidad que presenta la muestra Z, puede explicarse por el mayor volumen de mercurio que se introduce en los intervalos 500.000-99.000A y sobre todo, los dos intervalos que van desde 9.000 hasta 900A, con respecto a la medida Y, que son los responsables del aumento tanto del volumen intruido como del área superficial.

La Figura 34 (ver pag. 139) representa los resultados obtenidos de la función $Dv(r)$ frente al radio de poro. La tres curvas aparecen casi nulas en la primera fase de la gráfica, debido a la pequeña cantidad de poros de gran tamaño que presentan, en comparación con el número de poros de pequeño radio. Es a partir de los 1.000A aproximadamente cuando comienzan a distinguirse las tres curvas que tienden a seguir una misma trayectoria hasta alcanzar el límite de 32A.

Otra gráfica interesante es la representación de dv/dp frente al radio (Figura 35, ver pag. 141) ya que da idea del volumen de mercurio que se introduce a cada rango de presión y que se corresponde a un radio de poro determinado. En esta gráfica sí puede apreciarse con claridad cómo la curva X presenta un volumen intruido mucho mayor a valores altos de radio de poro, seguido de Z y por último Y.

Estas gráficas confirman y matizan la hipótesis, llegándose a los siguientes resultados:

- Todas las medidas coinciden en que la mayor población de poros se concentra en valores de radio de poro cercano a 32A.
- La medida X, es el que presenta mayor población de poros a valores altos de radio.

- El almacenamiento durante 3 semanas bajo las condiciones ya establecidas, da lugar a una disminución general de la cantidad de poros sobre todo de los de mayor radio.

- Cuando se continúa el almacenamiento durante un período de 3 meses, la distribución de tamaño de poro y la porosidad total vuelve a modificarse, colocándose en una posición intermedia a las dos anteriores medidas, aunque siempre más próxima a esta última.

Tabla 6: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de aceclofenaco con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

2MF Aceclofenaco-Maltrin(80/20)		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (T=3meses)
Densidad aparente (g/cc)		1,3472	1,3689	1,3626
Densidad real (g/cc)		1,5102	1,5081	1,5206
Volumen total intruido (cc/g)		0,1276	0,0665	0,0843
Area superficial total (m ² /g)		6,1777	3,6158	5,2901
Media	Volumen intruido (cc/g)	1,069.10 ⁻¹ (4,130.10 ² A)	5,51.10 ⁻² (3,680.10 ² A)	6,825.10 ⁻² (3,185.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	4,004.10 ⁻¹ (4,130.10 ² A)	4,252.10 ⁻¹ (3,680.10 ² A)	5,455.10 ⁻¹ (3,185.10 ² A)
	Fracción de nº de poro	1,994.10 ⁻² (4,130.10 ² A)	2,77.10 ⁻³ (3,680.10 ² A)	4,788.10 ⁻³ (3,185.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	2,58.10 ⁻⁴ (3,249.10 A)	2,081.10 ⁻⁴ (3,242.10 A)	1,893.10 ⁻⁴ (3,239.10 A)
	Area superficial total (m ² /g)	7,021.10 ⁻ (3,249.10 A)	5,308.10 ⁻² (3,242.10 A)	5,179.10 ⁻² (3,239.10 A)
	Fracción de nº de poro	4,708.10 ⁻ (3,249.10 A)	5,648.10 ⁻¹ (3,242.10 A)	4,742.10 ⁻¹ (3,239.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	6,378.10 ⁻ (8,743.10 ³ A)	3,327.10 ² (3,603.10 ³ A)	4,213.10 ⁻² (4,150.10 ³ A)
	Area superficial total (m ² /g)	3,089 (6,454.10 A)	1,808 (6,181.10 A)	2,645 (6,111.10 A)
	Fracción de nº de poro	5,292.10 ⁻¹ (4,228.10 A)	1 (3,242.10 A)	5,258.10 ⁻¹ (4,196.10 A)
% Porosidad		17,19	9,1	11,48

Tabla 7: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de aceclofenaco con Maltrin® QDM 500, velocidad de compresión rápida, medido a los 3 tiempos.

Radio de poro 2MF (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁵ ... 500.001	0,0078	0,002	0,0013
500.000 ... 99.001	0,0155	0,0021	0,0055
99.000 ... 50.001	0,006	0,0049	0,0014
50.001 ... 9.001	0,0261	0,0069	0,0048
9.001 ... 5.001	0,0273	0,0131	0,0242
9.001 ... 901	0,021	0,0196	0,0243
900 ... 501	0,0017	0,0045	0,004
500 ... 101	0,0078	0,0065	0,007
100 ... 51	0,0098	0,0045	0,0068
50 ... 32	0,0046	0,0024	0,005

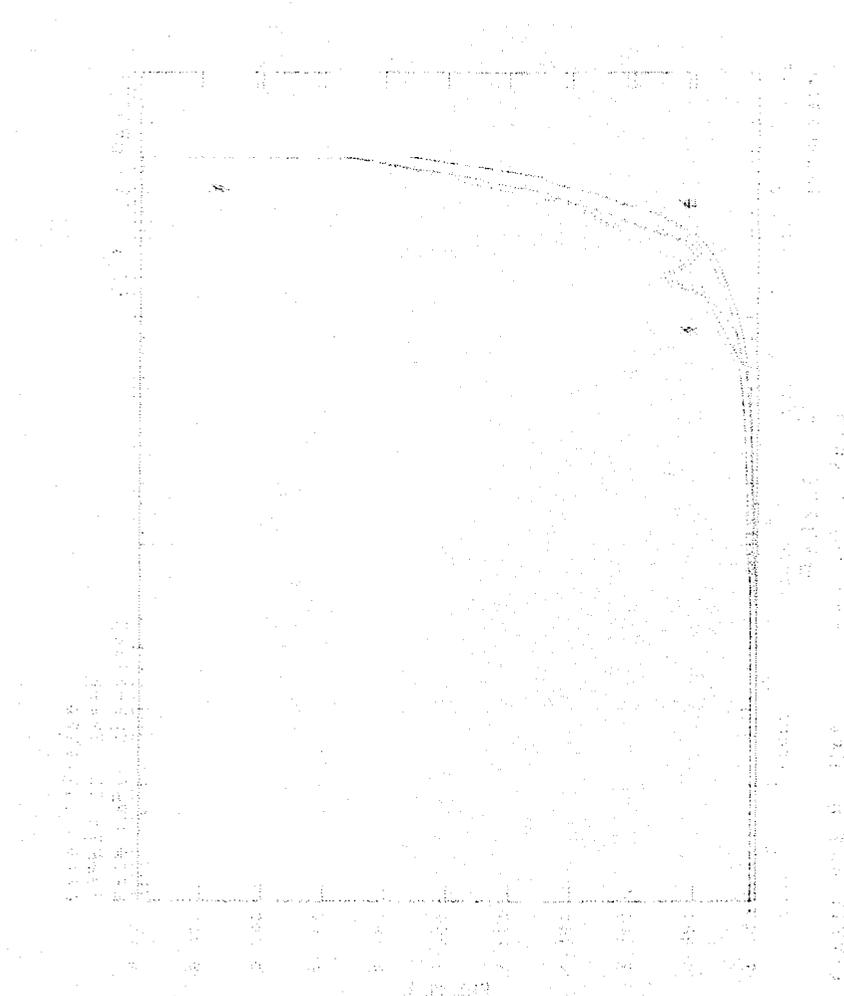


Figura 34: Representación de la función $Dv(r)$ frente al radio de poro, para el lote de comprimidos de aceclofenaco y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad rápida (2MF), en los tiempos 0 (gráfico X), 3 semanas (gráfico Y) y e meses (gráfico Z).

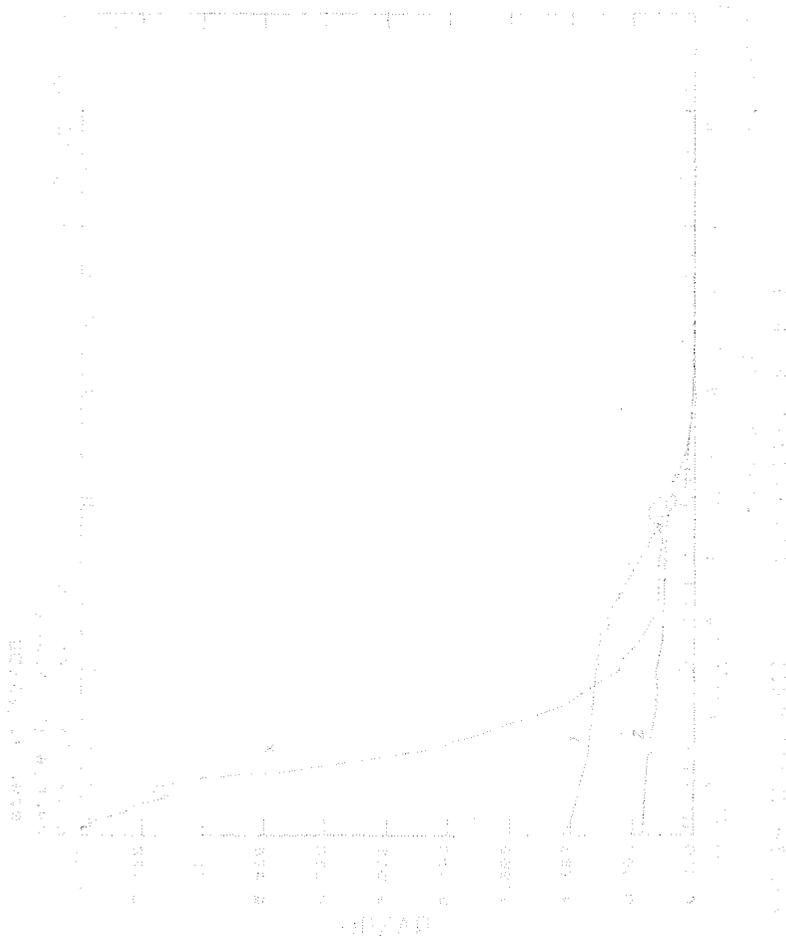


Figura 35: Representación de la función dv/dp frente al radio de poro, para el lote de comprimidos de aceclofenaco y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad rápida (2MF), en los tiempos 0 (gráfico X), 3 semanas (gráfico Y) y e meses (gráfico Z).

Análisis comparativo entre los lotes 2MS y 2MF

El siguiente paso en este estudio es el análisis conjunto de los dos lotes, tanto el elaborado a velocidad de compresión rápida como lenta y ver cómo esta variable puede afectar a la porosidad. Los resultados de cada uno de ellos aparecen en las Tablas 4 y 7 (ver págs. 128 y 137) presentadas anteriormente.

El guión a seguir es idéntico al estudio de cada uno de ellos por separado, pero comparando los resultados correspondientes a un mismo tiempo de almacenamiento para los lotes 2MS y 2MF.

Los datos referentes al porcentaje de porosidad presentan un valor muy parecido en los dos lotes. A pesar de esta similitud, aparecen diferencias en cuanto a la distribución de la población de poros, inducidas por la velocidad de compresión empleada en cada caso.

En lo referente a las densidades, son iguales independientemente de la velocidad de elaboración y del tiempo de almacenamiento. Donde se aprecia una ligera diferencia es en la medida del área superficial total, al disminuir ligeramente en el lote 2MS.

Si se analizan los valores de la Media del radio, se puede ver que son idénticos en los dos lotes, lo que puede dar idea que la distribución de la población aparentemente es igual. Los valores correspondientes del volumen intruido y área superficial, dan valores muy similares.

Los datos de la Moda coinciden en un radio de poro próximo a 32A para los dos lotes, confirmando el análisis que anteriormente se hizo a cada uno por separado y en el que se concluía, que a pesar de ser este un dato puntual, podía decirse que la mayor parte de los poros se encuentra en valores de radio muy bajos.

En el estudio de los datos de la Mediana del volumen intruido, el lote 2MF presenta un valor de radio más alto y mayor cantidad de volumen intruido para dicho radio, lo que puede hacer pensar que este lote tiene la población más desplazada hacia poros de mayor tamaño que el lote 2MS.

En la Tabla 8 (ver pag. 145), el análisis de los dos primeros intervalos, es decir hasta un valor de radio de poro cercano a 99.000A, es el lote 2MS el que presenta mayor volumen intruido lo que puede dar idea de que existe mayor población de poros comprendidos en ese rango de poros, que en el lote 2MF. Si se continúa el análisis a partir de este punto, en los cuatro intervalos siguientes hasta alcanzar un valor de 900A, ocurre el efecto opuesto y es ahora el lote 2MF el que presenta mayor volumen de mercurio intruido que el lote 2MS. En la fase final del ensayo, es decir, los cuatro siguientes rangos hasta llegar a los 32A, los dos lotes siguen una trayectoria paralela.

Por tanto se puede resumir que aunque el porcentaje de porosidad total sea el mismo, la distribución de los poros dentro del comprimido, varía para los dos lotes de la siguiente manera:

- Los comprimidos elaborados a velocidad lenta de compresión (2MS), presentan una mayor población de macroporos de alto radio, frente a los de 2MF, que a su vez tienen mayor cantidad de macroporos de radio medio-bajo.

- La fase final del ensayo, hasta alcanzar el valor de radio de poro de 32A, se considera idéntica en los dos lotes, y constituyen la mayor parte del total de la población.

A partir de estos resultados puede decirse que la velocidad de compresión empleada en este trabajo, afecta a la distribución de poros en el interior del comprimido, aunque no de manera significativa al porcentaje de porosidad total.

Los datos de la Mediana, que en un principio parecen que se contradicen con el resultado final, puede explicarse de la siguiente forma: el lote 2MS tiene poros de mayor tamaño aunque en menor cantidad, mientras que el lote 2MF presenta poros de tamaño intermedio aunque su número es mayor. Esto explica que la Mediana del volumen intruido tenga valores de radio más altos para 2MF que para 2MS.

La gráfica $D_v(r)$ frente al radio (Figura 36, ver pag. 147), muestra las curvas correspondientes a los dos lotes. Durante la primera fase aparecen solapadas con el eje

de abcisas, porque la población de poros es muy pequeña en comparación con los datos de la fase final del ensayo. En la última parte de la gráfica sí aparecen las curvas, que siguen la misma trayectoria.

La gráfica dv/dp frente al radio (Figura 37, ver pag. 147), representa la cantidad de mercurio que se introduce a cada intervalo de presión. En los valores más altos de radio de poro la curva del lote 2MS es mucho mayor debido a que a este nivel, presenta mayor población de poros (aunque a partir de un valor de radio de aproximadamente 50.000A se solapan pasando luego a invertirse ligeramente cerca de los 10.000A).

Tabla 8: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de aceclofenaco con Maltrin® QDM 500, a velocidad de compresión lenta (2MS) y rápida (2MF), medido a tiempo 0.

Radio de poro (A)	Volumen intruido 2MS X (cc/g)	Volumen intruido 2MF X (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0192	0,0078
500.000 ... 99.001	0,0211	0,0155
99.000 ... 50.001	0,0012	0,006
50.001... 9.001	0,0051	0,0261
9.001... 5.001	0,0182	0,0273
9.001... 901	0,0314	0,021
900... 501	0,0053	0,0017
500... 101	0,0082	0,0078
100... 51	0,0067	0,0098
50 ... 32	0,0053	0,0046

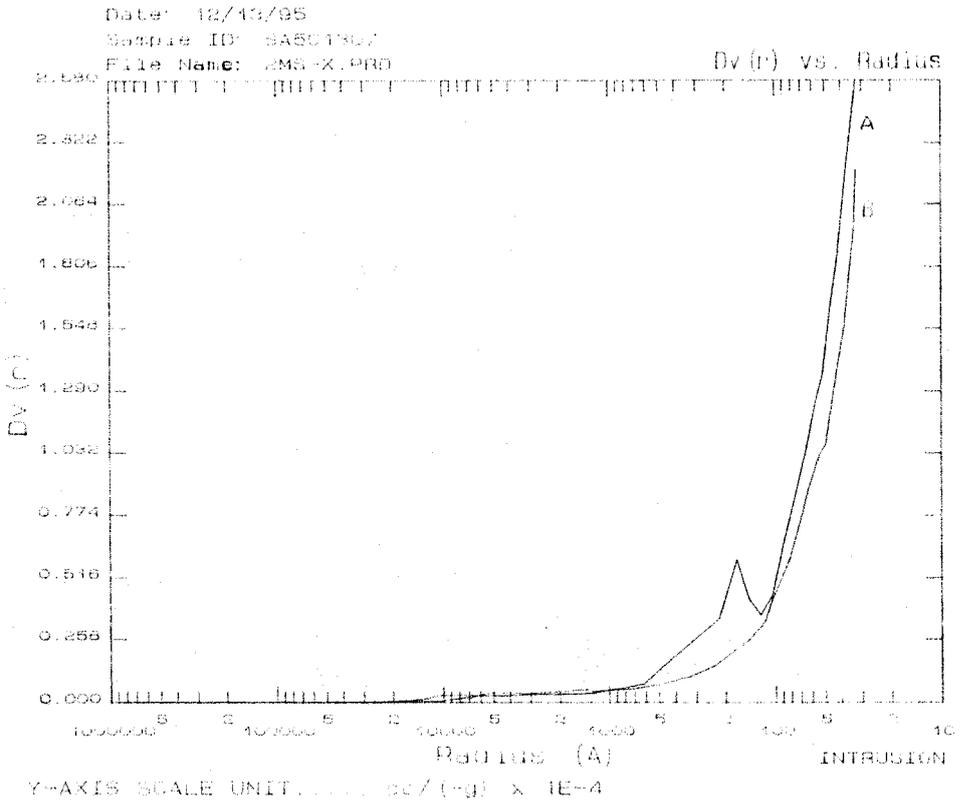


Figura 36: Representación de la función $D_v(r)$ frente al radio de poro, para los lotes de comprimidos de aceclofenaco y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad rápida (ZMF) (Gráfico A) y lenta (ZMS) (Gráfico B), a tiempo 0.

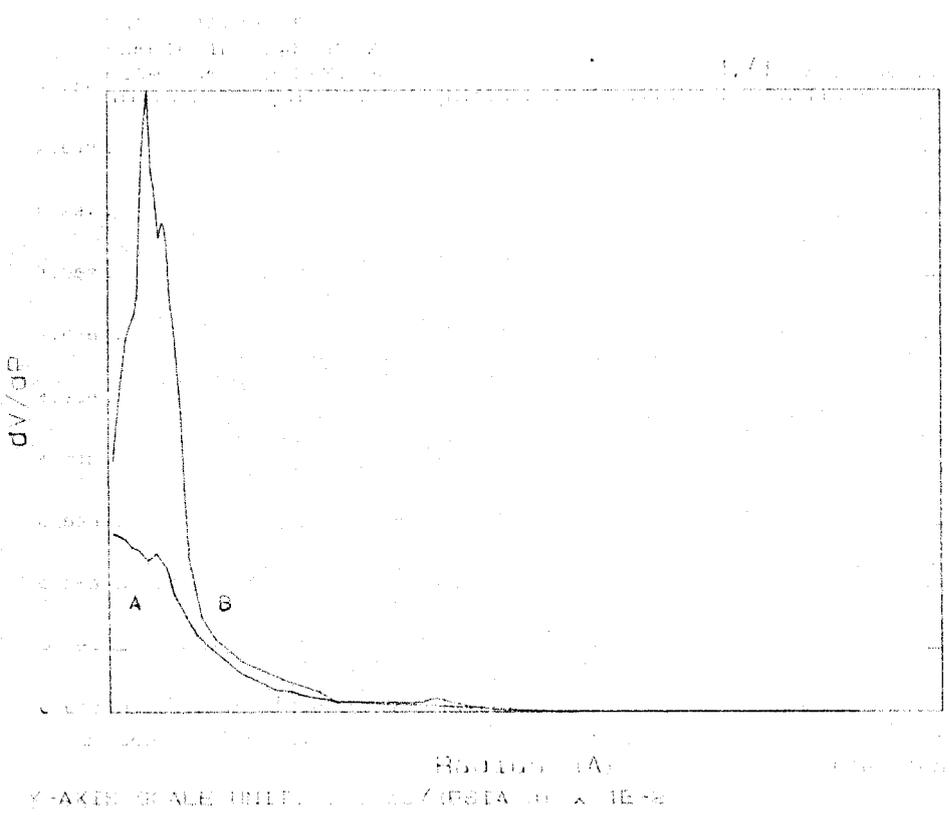


Figura 37: Representación de la función dv/dp frente al radio de poro, para los lotes de comprimidos de aceclofenaco y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad rápida (2MF) (gráfico A) y lenta (2MS) (gráfico B), a tiempo 0.

Estudio de porosidad en comprimidos de Acido Ascórbico

El estudio de porosidad realizado a los lotes ácido ascórbico, aporta información sobre el efecto que produce tanto el tiempo de almacenamiento como la velocidad de compresión en la estructura interna del comprimido.

Análisis del lote 3MS

El lote de comprimidos de ácido ascórbico elaborados a velocidad de compresión lenta (4 mm/s) presentan un porcentaje de porosidad prácticamente constante, como se refleja en la Tabla 9 (ver pag. 151).

Del mismo modo, los datos referentes a las densidades, tanto la real como la aparente, presentan valores idénticos, independientemente del tiempo y las condiciones de almacenamiento al que se somete la muestra. Son los resultados obtenidos del área superficial los que indican que existe algún tipo de modificación en la estructura interna del comprimido, ya que durante el primer período aumenta ligeramente, aunque a los 3 meses aparece una brusca disminución. Esto puede ser indicativo de un posible descenso en la población de poros de pequeño radio.

Los resultados referentes al radio medio de poro apoyan esta idea, ya que mientras que los radios de las medidas X e Y son iguales, la medida Z presenta un radio mayor, lo que indica que la población se desplaza hacia poros de mayor tamaño de radio.

Según los resultados obtenidos de la Moda, puede afirmarse que la mayor parte de la población de poros está cerca del valor límite de 32A, independientemente del tiempo de almacenamiento. Los valores de la Mediana en relación al volumen intruido de mercurio, aunque en líneas generales se mantienen constantes, puede hacerse una pequeña observación en la medida Y, ya que es la que presenta un mayor volumen intruido acumulativo para el radio medio de poro más alto. Esto coincide con los datos

referentes al porcentaje de porosidad, puesto que es el que tiene el valor más alto.

Para profundizar más en la distribución de la población de poros en el comprimido, se estudian los resultados que aparecen en la Tabla 10 (ver pag. 151), en la que se indica el volumen de mercurio que se introduce a cada intervalo de radio de poro. Los datos obtenidos correspondientes a los dos primeros intervalos de radio de poro, muestran cómo el volumen de mercurio que se introduce es mayor en la medida Y que en las otras dos. Esto confirma que tras 3 semanas de almacenamiento la estructura del comprimido varía de tal forma que produce un ligero aumento en la porosidad afectando a los poros de mayor radio.

Cuando se analizan los intervalos alrededor de 5.000A, aunque en líneas generales permanece constante, la medida Z presenta un ligero aumento, que posteriormente se estabiliza conforme descende el valor del radio de poro, llegando a disminuir con respecto a las otras dos, por debajo de 100A de radio. Esto explica el descenso de Z en la medida del área superficial total. Los resultados se pueden resumir en los siguientes puntos:

- La porosidad total se considera estable a lo largo del tiempo de almacenamiento, con leves diferencias debidas a un ligero aumento del volumen de mercurio que se introduce en la zona de macroporo alto, en la medida Y.

- La población de poros se localiza principalmente alrededor de 32A.

- El ligero descenso de la porosidad que se observa en la medida Z, se debe a una disminución de mesoporos.

La Figura 38 (ver pag. 153), muestra la función dv/dp frente al radio de poro, y confirma cómo efectivamente, la medida Y presenta una población de poros de gran radio, superior a las otras dos medidas, aunque luego se solapan las curvas.

Tabla 9: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de ácido ascórbico con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

3 MS Ac.AscorbicMalrin(80/20)		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		1,4056	1,4266	1,4374
Densidad real (g/cc)		1,6264	1,6634	1,664
Volumen total intruido (cc/g)		0,1002	0,1115	0,0987
Area superficial total (m ² /g)		4,034	4,4889	2,7632
Media	Volumen intruido (cc/g)	8,511.10 ⁻² (4,969.10 ² A)	9,567.10 ⁻² (4,970.10 ² A)	8,601.10 ⁻² (7,147.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	6,816.10 ⁻¹ (4,969.10 ² A)	6,641.10 ⁻¹ (4,970.10 ² A)	6,163.10 ⁻¹ (7,147.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	1,089.10 ⁻³ (4,969.10 ² A)	6,039.10 ⁻⁴ (4,970.10 ² A)	1,966.10 ⁻⁴ (7,147.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	1,292.10 ⁻⁴ (3,235.10 A)	1,796.10 ⁻⁴ (3,250.10 A)	5,817.10 ⁻⁴ (3,254.10 A)
	Area superficial total (m ² /g)	3,605.10 ⁻² (3,235.10 A)	4,885.10 ⁻² (3,250.10 A)	1,360.10 ⁻¹ (3,250.10 A)
	Fracción de n° de poro	3,603.10 ⁻¹ (3,235.10 A)	4,935.10 ⁻¹ (3,250.10 A)	8,652.10 ⁻¹ (3,250.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	5,011.10 ⁻² (3,074.10 ³ A)	5,577.10 ⁻² (3,640.10 ³ A)	4,937.10 ⁻² (3,375.10 ³ A)
	Area superficial total (m ² /g)	2,017 (7,531.10 A)	2,244 (6,559.10 A)	1,382 (1,016.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	6,397.10 ⁻¹ (4,019.10 A)	5,065.10 ⁻¹ (4,230.10 A)	1 (3,254.10)
% Porosidad		14,08	15,9	14,18

Tabla 10: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de ácido ascórbico con Maltrin® QDM 500, a velocidad de compresión lenta, medido a los 3 tiempos.

Radio de poro 3MS (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0005	0,0021	0,001
500.000 ... 99.001	0,003	0,009	0,0023
99.000 ... 50.001	0	0,0013	0,0013
50.001... 9.001	0,0037	0,0024	0,001
9.001... 5.001	0,0203	0,0233	0,0269
9.001... 901	0,0515	0,0518	0,0524
900... 501	0,006	0,0058	0,005
500... 101	0,008	0,0072	0,0069
100... 51	0,0049	0,006	0,0035
50 ... 32	0,0022	0,0026	0,001

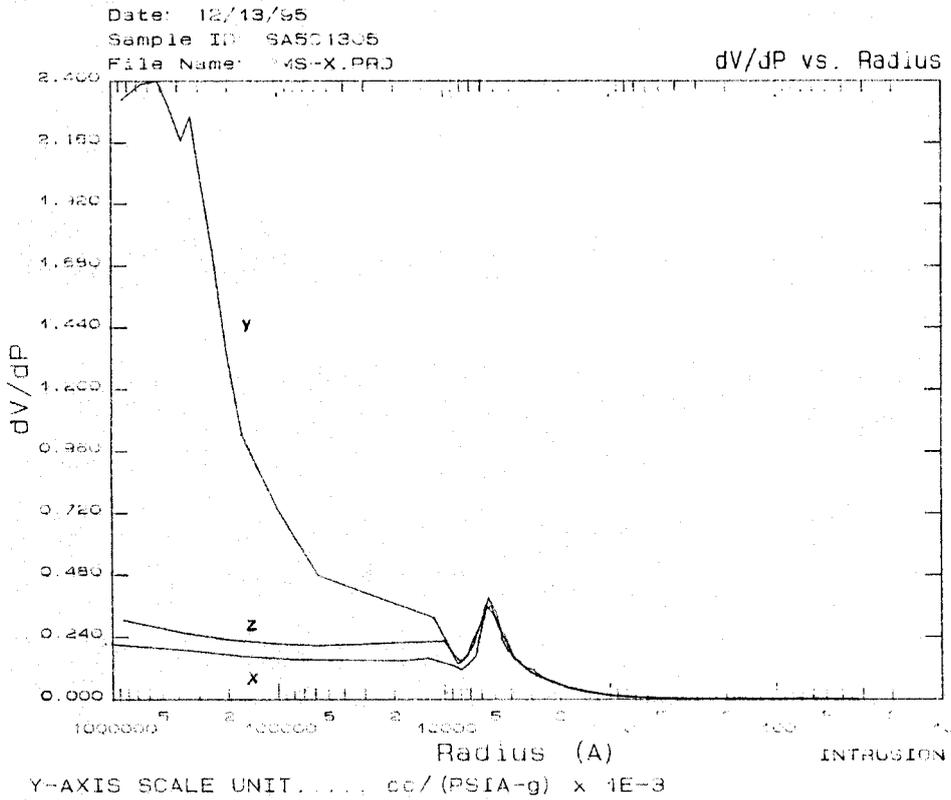


Figura 38: Representación de la función dV/dp frente al radio de poro, para el lote de comprimidos de ácido ascórbico y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad lenta, en los tiempos 0 (gráfico X), 3 semanas (gráfico Y) y e meses (gráfico Z).

Análisis del lote 3MF

Los comprimidos de ácido ascórbico elaborados a alta velocidad de compresión (156 mm/s) presentan tras el estudio de porosidad, los resultados que recoge la Tabla 11 (ver pag. 159). En este caso, puede verse que el porcentaje de porosidad no muestra unos datos tan uniformes como en el lote 3MS, cuando se analiza el primer período de almacenamiento. Durante el segundo período, el porcentaje de porosidad permanece constante.

Los valores de densidad son prácticamente idénticos, independientemente del tiempo de almacenamiento. Esto mismo ocurre cuando se analizan los datos del área superficial, que aunque sufren ligeras variaciones, no son significativas.

Con estos primeros datos puede plantearse una idea de cómo el almacenamiento influye en la distribución de la porosidad. Durante el primer período, el porcentaje de poros aumenta, sobre todo en la zona de grandes radios, ya que el valor del área superficial apenas se modifica. Durante el segundo período de almacenamiento, la porosidad se mantiene o disminuye ligeramente al igual que ocurre con el área superficial, lo que indica que los posibles cambios de la porosidad ocurren en la zona de medio o pequeño radio de poro.

Los datos referentes a la Media del radio de poro coinciden con esta idea propuesta, puesto que durante el primer período el radio se ve aumentado, lo que indica que existe más cantidad de poros de mayor tamaño. Durante el segundo período, vuelve a aumentar otra vez, lo que indica que han disminuido los poros más pequeños.

La información que proporciona la Moda indica que la mayoría de los poros se encuentran en la zona cercana a los 32A.

La Tabla 12 (ver pag. 159) muestra el volumen de mercurio que se ha introducido en cada intervalo de radio de poro. Los primeros intervalos de radio de poro, muestran valores paralelos para las tres medidas, aunque un poco bajas para Y, con respecto a las demás. Cuando el radio de poro alcanza el valor de 5.000A, la

medida X se sitúa muy por debajo del resto y tal vez esto cause el descenso de porosidad.

Es a partir del radio de poro de 500A cuando los datos se vuelven a igualar. En el intervalo desde 500 a 100A el valor de Z presenta una disminución del volumen en relación a los otros dos. Esto puede explicar el ligero descenso de la porosidad, que puede influir algo en la medida de área superficial. A partir de estos resultados se puede decir que:

- Existe un aumento del porcentaje de porosidad con el tiempo de almacenamiento.
- La medida X presenta menor porosidad con respecto a la Y y Z, por un aumento de la población de poros de estas dos últimas en la zona media de macroporo medio y bajo.
- Las medidas Y y Z, aunque presentan leves variaciones entre ellas, pueden no tenerse en cuenta, asumiendo que ni la porosidad ni la distribución de la población se alteran considerablemente tras el periodo de almacenamiento al que han sido sometidas.
- La mayor población de poros se encuentra cerca del radio de 32A.

La gráfica resultante de la representación de dv/dp frente al radio de poro (Figura 39, ver pag. 161), confirma los resultados, ya que muestra cómo durante la primera parte del ensayo, el volumen que se intruye en la medida Y es menor que en las otras dos. Este efecto se invierte cuando se disminuye el radio de poro, hasta que se igualan en la parte final de la gráfica.

La Figura 40 ($Dv(r)$) (ver pag. 163), muestra cómo las tres curvas siguen una misma trayectoria, lo que da idea que en la fase final, la población de poro es similar en las tres medidas.

Tabla 11: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de ácido ascórbico con Maltrin® QDM 500, a velocidad rápida de compresión, medidos a los 3 tiempos.

3MF Ac.Ascorb.-Maltrin(80/20)		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		14298	1,4232	1,4123
Densidad real (g/cc)		1,6563	1,6781	1,6472
Volumen total intruido (cc/g)		0,0857	0,1093	0,1064
Area superficial total (m ² /g)		3,4474	3,6849	3,1055
Media	Volumen intruido (cc/g)	7,346.10 ⁻² (4,974.10 ² A)	9,534.10 ⁻² (5,933.10 ² A)	9,526.10 ⁻² (6,837.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	6,195.10 ⁻¹ (4,974.10 ² A)	5,925.10 ⁻¹ (5,933.10 ² A)	6,312.10 ⁻¹ (6,837.10 ² A)
	Fracción de nº de poro	1,709.10 ⁻³ (4,974.10 ² A)	7,163.10 ⁻⁴ (5,933.10 ² A)	3,454.10 ⁻⁴ (6,837.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	1,358.10 ⁻⁴ (3,243.10 A)	1,326.10 ⁻⁴ (3,242.10 A)	1,888.10 ⁻⁴ (3,237.10 A)
	Area superficial total (m ² /g)	3,449.10 ⁻² (3,243.10 A)	3,439.10 ⁻² (3,242.10 A)	5,012.10 ⁻² (3,237.10 A)
	Fracción de nº de poro	6,404.10 ⁻¹ (3,243.10 A)	5,708.10 ⁻¹ (3,242.10 A)	5,464.10 ⁻¹ (3,237.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	4,287.10 ⁻² (2,792.10 ³ A)	5,466.10 ⁻² (4,166.10 ³ A)	5,332.10 ⁻² (3,851.10 ³ A)
	Area superficial total (m ² /g)	1,724 (8,312.10 A)	1,842 (6,795.10 A)	1,553 (8,795.10)
	Fracción de nº de poro	1 (3,243.10 A)	1 (3,242.10 A)	1 (3,237.10 A)
% Porosidad		12,25	15,55	15,03

Tabla 12: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de ácido ascórbico con Maltrin® QDM 500, a velocidad de compresión rápida, medido a los 3 tiempos.

Radio de poro 3MF (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0011	0,0012	0,0017
500.000 ... 99.001	0,0024	0,0013	0,0026
99.000 ... 50.001	0,0013	0	0,0012
50.001... 9.001	0,0038	0,0056	0,0045
9.001... 5.001	0,0151	0,0382	0,0308
9.001... 901	0,0435	0,0449	0,0504
900... 501	0,0062	0,0054	0,0052
500... 101	0,0059	0,0061	0,0038
100... 51	0,005	0,0037	0,0036
50 ... 32	0,0013	0,0029	0,0026

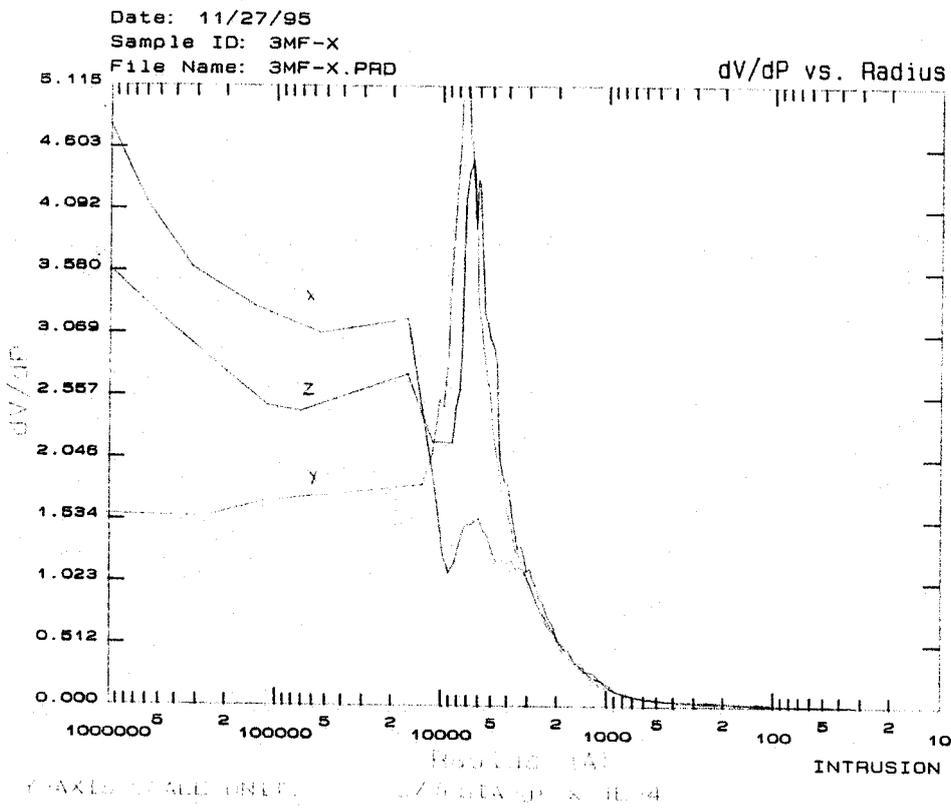


Figura 39: Representación de la función dV/dp frente al radio de poro, para el lote de comprimidos de ácido ascórbico y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad rápida de compresión, en los tiempos 0 (gráfico X), 3 semanas (gráfico Y) y 6 meses (gráfico Z).

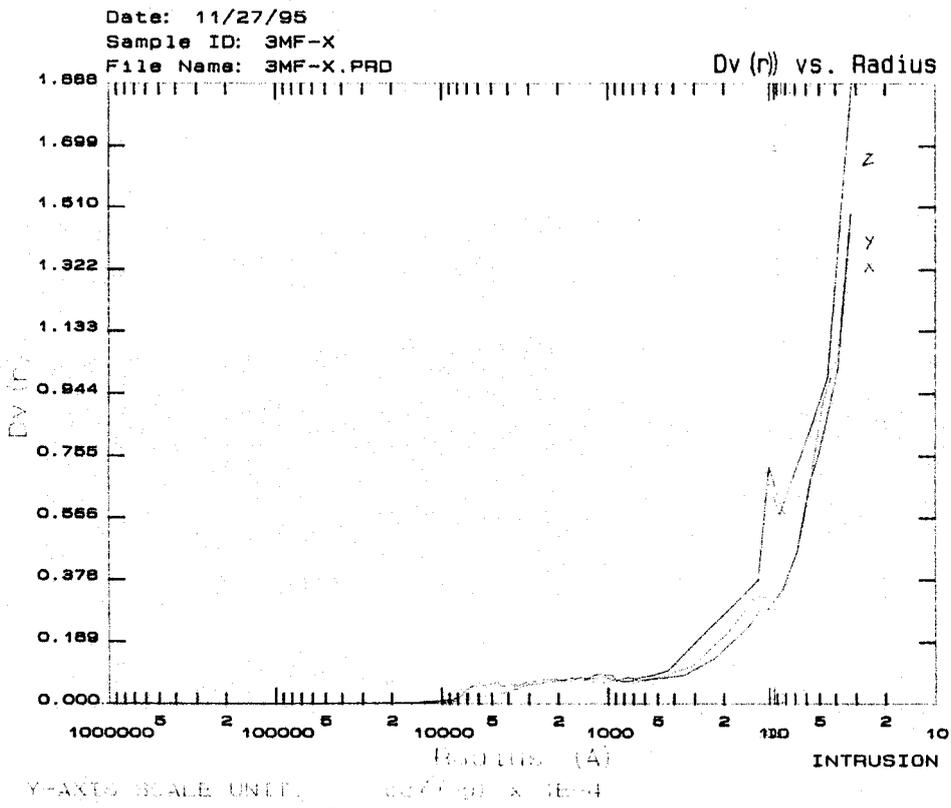


Figura 40: Representación de la función $Dv(r)$ frente al radio de poro, para el lote de comprimidos de ácido ascórbico y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad rápida de compresión, en los tiempos 0 (gráfico X), 3 semanas (gráfico Y) y 6 meses (gráfico Z).

Análisis comparativo entre los lotes 3MS y 3MF

Los lotes de comprimidos de ácido ascórbico elaborados a velocidad lenta y rápida, presentan, como aparece en las Tablas 9 y 11 (ver pags. 153 y 159), diferente porcentaje de porosidad, lo que indica que en este caso, la velocidad de compresión empleada da lugar a una reordenación diferente de las partículas durante el proceso de compresión.

El análisis de los datos referentes a las densidades muestra cómo estas permanecen constantes independientemente del lote, por lo que puede decirse que no se afecta por la velocidad de compresión que se emplee. El valor del área superficial, muestra un ligero descenso en el lote 3MF, que coincide con el descenso de la porosidad.

Los valores del radio medio de poro son idénticos para los lotes, lo mismo que ocurre con la Moda, lo que da idea por un lado que la distribución de la población es muy similar y por otro, que la mayor población está cerca de un valor de radio de poro de 32A.

En la Tabla 13 (ver pag. 166) se indica el volumen de mercurio que se introduce a cada intervalo de radio de poro, para cada uno de los lotes, dando una idea más clara de la distribución de la población.

Los primeros intervalos muestran cómo el lote 3MF presenta mayor volumen intruido, lo que indica que existe una mayor porosidad, frente al lote 3MS. Cuando se estudian los intervalos desde 9.000 hasta 900A, el efecto se invierte y es ahora el lote 3MS el que presenta mayor cantidad de mercurio intruido, pasando a igualarse en la fase final del ensayo.

A partir de estos resultados se deduce que:

- En los comprimidos de ácido ascórbico elaborados a una presión constante, el porcentaje de porosidad disminuye conforme aumenta la velocidad de compresión empleada en su elaboración, siendo menor en el caso de que esta

sea alta

- La mayoría de la población de poros en radios cercanos a 32A, independientemente de la velocidad de compresión que se emplea en este trabajo.

- Las variaciones de porosidad dependientes de la velocidad de compresión, afectan principalmente a la población de poros intermedia (9.000 a 900A), y de forma más leve a los poros de gran tamaño.

Las gráficas dv/dp y $Dv(r)$ frente al radio de poro (Figura 41 y 42 ver pags. 167 y 169), dibujan las curvas de los dos lotes, cuya trayectoria describe el comportamiento que se ha comentado anteriormente.

Tabla 13: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de ácido ascórbico con Maltrin® QDM 500, a velocidad de compresión lenta (3MS) y rápida (3MF), medido a tiempo 0.

Radio de poro (A)	Volumen intruido 3MS X (cc/g)	Volumen intruido 3MF X (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0005	0,0011
500.000 ... 99.001	0,003	0,0024
99.000 ... 50.001	0	0,0013
50.001... 9.001	0,0037	0,0038
9.001... 5.001	0,0203	0,0151
9.001... 901	0,0515	0,0435
900... 501	0,006	0,0062
500... 101	0,008	0,0059
100... 51	0,0049	0,005
50 ... 32	0,0022	0,0013

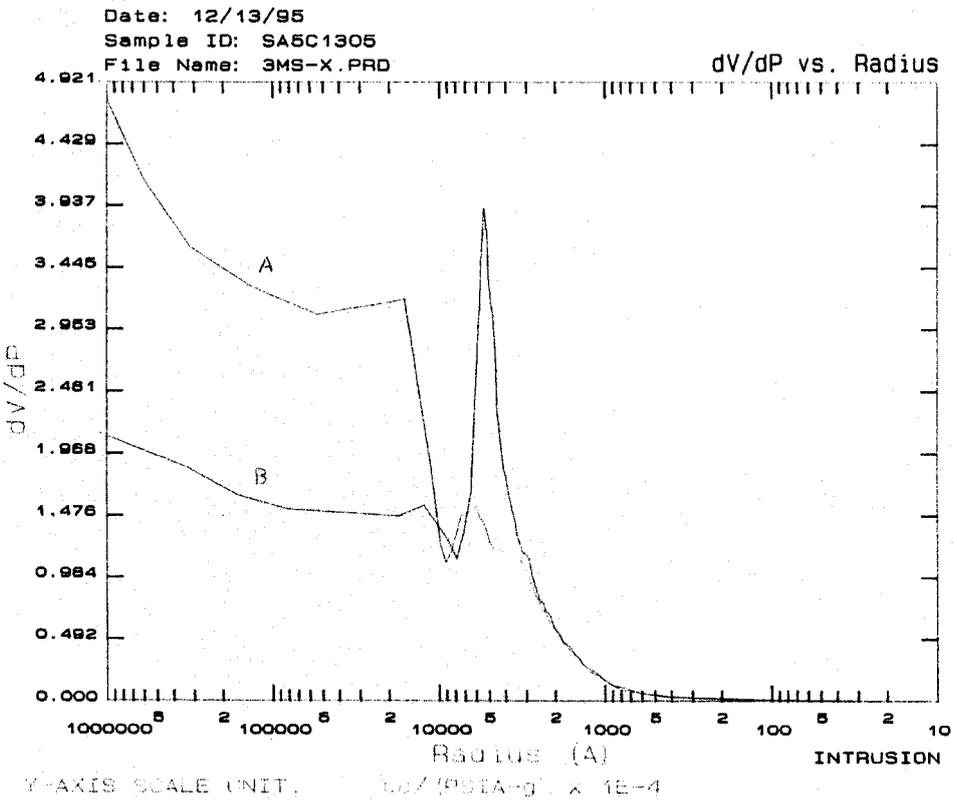


Figura 41: Representación de la función dV/dp frente al radio de poro, para los lotes de comprimidos de ácido ascórbico y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad rápida (3MF) (gráfico A) y lenta (3MS) (gráfico B), a tiempo 0.

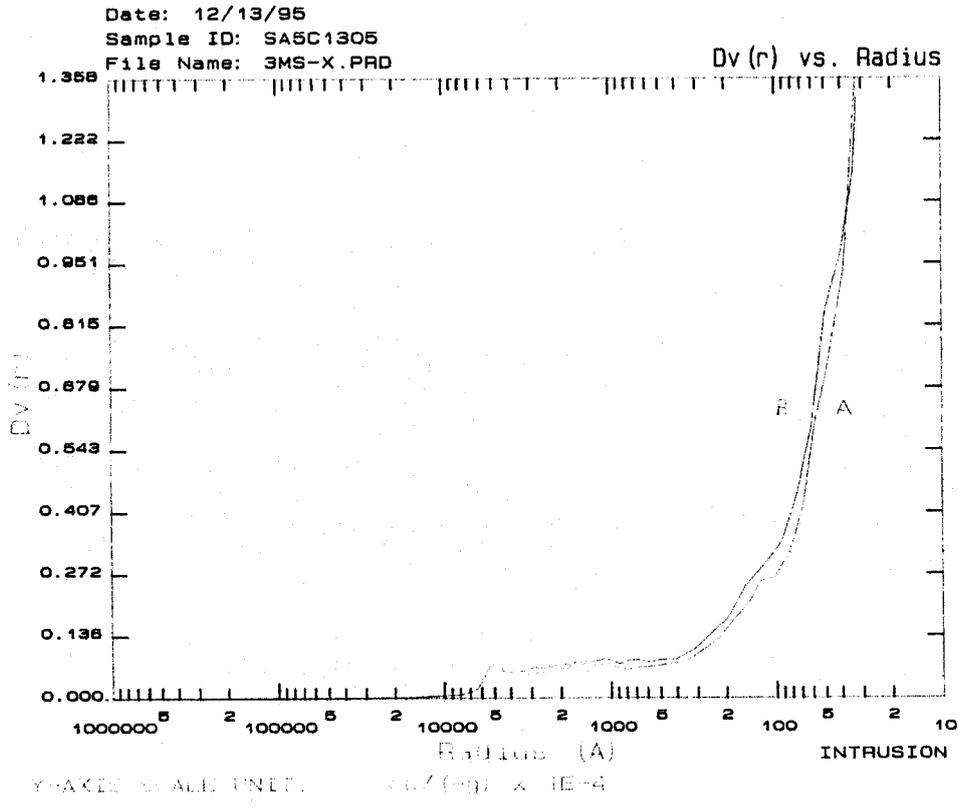


Figura 42: Representación de la función $Dv(r)$ frente al radio de poro, para los lotes de comprimidos de ácido ascórbico y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad rápida (3MF) (gráfico A) y lenta (3MS) (gráfico B), a tiempo 0.

Estudio de porosidad en comprimidos de Teofilina

El estudio de los comprimidos de teofilina, al igual que se hace con los lotes anteriores, pretende ver el efecto que el tiempo de almacenamiento y la velocidad de compresión ejerce sobre la porosidad en estos comprimidos.

Análisis del lote 5MS

Los comprimidos elaborados a velocidad de compresión lenta (4 mm/s), presentan unos valores de porcentaje de porosidad prácticamente constantes a lo largo del período de almacenamiento al que se han sometido. Con un análisis más detallado se puede ver si la población total se afecta de algún modo por una redistribución (Tabla 14, ver pag. 173).

Los valores de densidad aparente y real no varían con el tiempo de almacenamiento. Los datos del área superficial total pueden considerarse constantes, o con pequeñas variaciones no significativas.

El radio medio de poro sigue la misma tónica, es decir, las variaciones que tienen son muy leves y se correlacionan con las que se produce en el porcentaje de porosidad.

La Moda muestra un radio de poro de aproximadamente 32A, lo que indica que gran parte de la población se encuentra alrededor de este valor de radio de poro.

La Tabla 15 (ver pag. 173) muestra los valores de volumen intruido a cada intervalo de radio de poro. En el primer y segundo intervalo, es la medida Z la que presenta un mayor volumen intruido, lo que indica que son estos comprimidos los que tienen población de poros de gran tamaño de radio, seguido de Y y luego X.

El intervalo que va desde 99.000 hasta 9.000A se produce una disminución general del volumen de mercurio que es capaz de introducirse dentro del comprimido lo que indica que a este nivel se ha producido un descenso brusco de la porosidad. Esto es

mucho más marcado en la medida Z, y no tanto en Y.

Es a partir de este valor de radio de poro cuando las tres medidas tienden a igualarse hasta alcanzar un valor de radio de poro de 32A.

Este desfase que se produce en los primeros intervalos de radio, puede ser el responsable de que para un mismo porcentaje de porosidad, exista variaciones en la distribución de la población de poro. A partir de estos datos podemos concretar que:

- La porosidad total del comprimido no varía considerablemente con el tiempo de almacenamiento. (El ligero aumento de la porosidad de Y se debe a poros de radio intermedio.)
- La mayoría de la población de poros se localiza en la zona cercana a los 32A de radio de poro.
- Se observa un ligero aumento de poros de gran tamaño en Z, aunque a tamaños inferiores de radio de poro, disminuye drásticamente.

La Figura 43 (ver pag. 175) muestra las tres curvas obtenidas de la función $Dv(r)$ frente al radio de poro. Aparecen unidas al eje de abscisas en la primera parte de la gráfica, porque su valor es muy bajo debido a los pocos poros de gran tamaño que tienen, en comparación con el número de poros de pequeño radio. A partir de los 1.000A aproximadamente, comienzan a distinguirse siguiendo una trayectoria casi idéntica hasta alcanzar los 32A.

La representación dv/dp frente al radio (Figura 44, ver pag. 177) muestra cómo efectivamente en la primera parte, hay un mayor volumen de mercurio que se introduce para la medida Z, seguido de Y y X, aunque luego disminuye drásticamente.

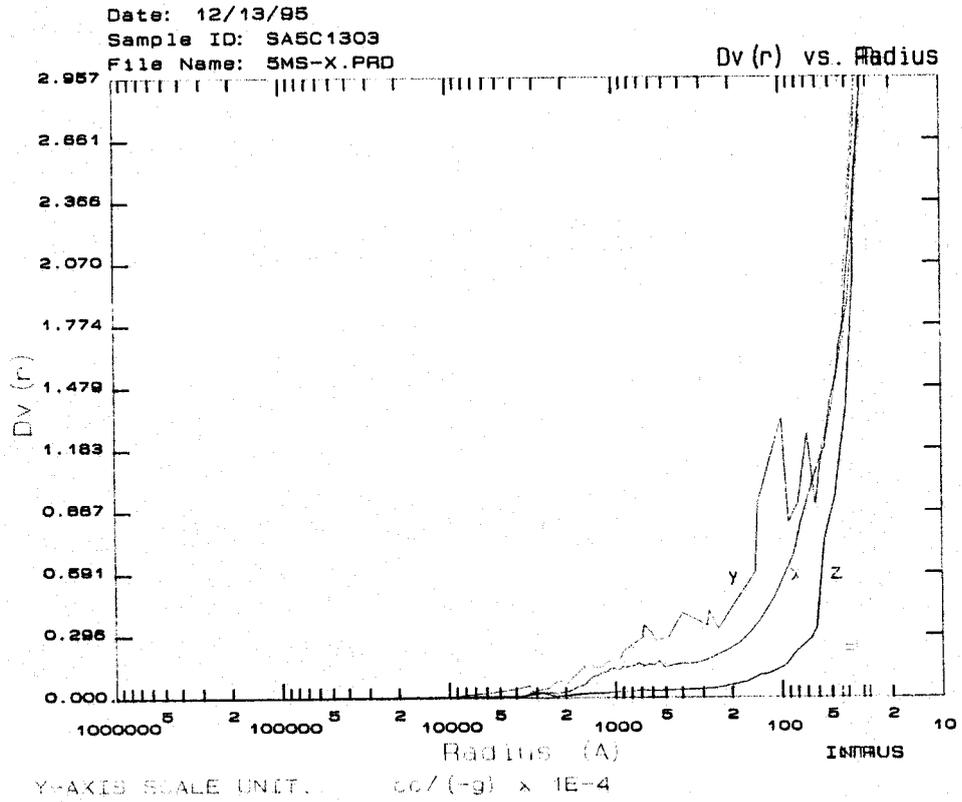
Tabla 14: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de teofilina con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

5 MS Teofilina-Maltrin (80/20)		X (t = 0)	Y (t = 3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		1,3692	1,3754	1,3561
Densidad real (g/cc)		1,5083	1,5223	1,4813
Volumen total intruido (cc/g)		0,0686	0,0765	0,0697
Area superficial total (m ² /g)		7,5321	7,138	6,9555
Media	Volumen intruido (cc/g)	4,912.10 ⁻² (1.839.10 ² A)	5,775.10 ⁻² (2,144.10 ² A)	5,022.10 ⁻² (2,005.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	1,310 (1.839.10 ² A)	1,096.10 ⁻¹ (2,144.10 ² A)	1,067 (2,005.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	6,402.10 ⁻³ (1.839.10 ² A)	3,850.10 ⁻³ (2,144.10 ² A)	4,702.10 ⁻³ (2,005.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	2,941.10 ⁻⁴ (3,24.10A)	2,805.10 ⁻⁴ (3,252.10A)	2,652.10 ⁻⁴ (3,249.10A)
	Area superficial total (m ² /g)	8,654.10 ⁻² (3,24.10A)	8,161.10 ⁻² (3,252.10A)	7,704.10 ⁻¹ (3,249.10A)
	Fracción de n° de poro	2,231.10 ⁻¹ (3,24.10A)	2,228.10 ⁻¹ (3,252.10A)	2,43810 ⁻¹ (3,249.10A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	3,462.10 ⁻² (6,372.10 ² A)	3,826.10 ⁻² (9,307.10 ² A)	3,487.10 ⁻² (8,167.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	3,766 (6,179.10 A)	3,569 (5,672.10 A)	3,478 (6,199.10 A)
	Fracción de n° de poro	6,051.10 ⁻¹ (3,944.10 A)	5,470.10 ⁻¹ (4,326.10 A)	5,749 (4,060.10 A)
% Porosidad		9,39	10,52	9,45

Tabla 15: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de teofilina con Maltrin® QDM 500, a velocidad de compresión lenta, medido a los 3 tiempos.

Radio de poro 5MS (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0	0,0012	0,0022
500.000 ... 99.001	0,0011	0,004	0,0052
99.000 ... 50.001	0,0011	0,0011	0
50.001... 9.001	0	0,0012	0
9.001... 5.001	0,0013	0,0014	0,0011
9.001... 901	0,0224	0,0296	0,0229
900... 501	0,013	0,0136	0,0114
500... 101	0,0169	0,0101	0,0146
100... 51	0,0073	0,0078	0,0061
50 ... 32	0,0061	0,0065	0,0062

Figura 43: Representación de la función $Dv(r)$ frente al radio de poro, para el lote de comprimidos de teofilina y Maltin@ QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad lenta (SMS) en los tiempos 0 (gráfico X), 3 semanas (gráfico Y) y 3 meses (gráfico Z).



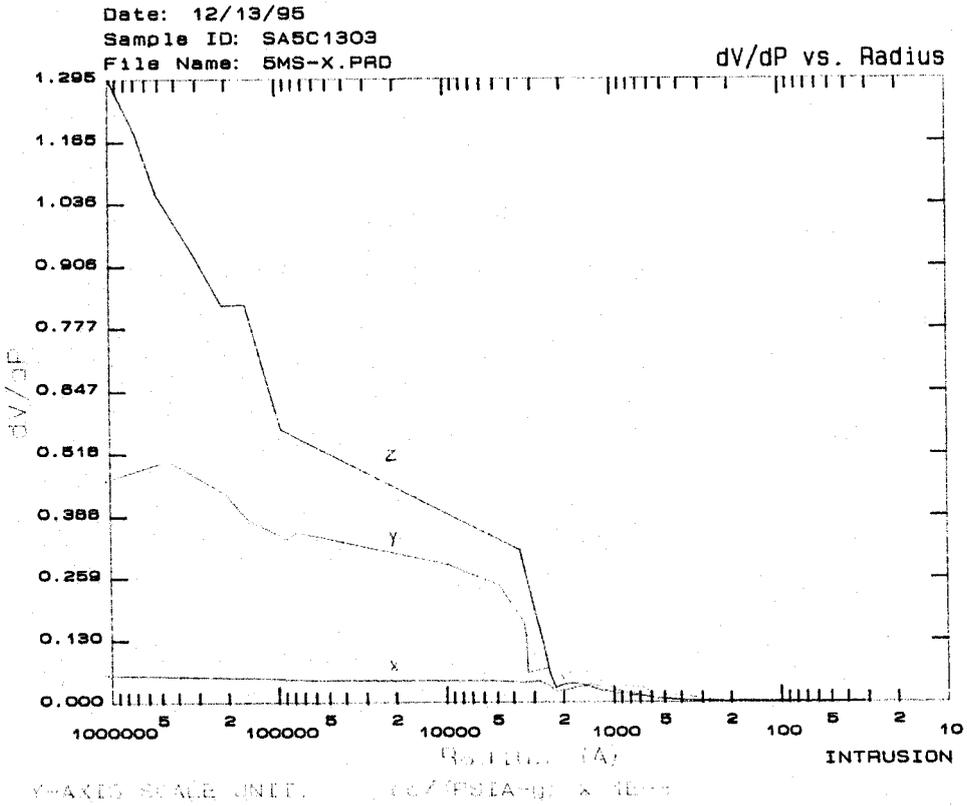


Figura 44: Representación de la función dV/dP frente al radio de poro, para el lote de comprimidos de teofilina y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad rápida (SMF), en los tiempos 0 (gráfico X), 3 semanas (gráfico Y) y 3 meses (gráfico Z).

Análisis del lote 5MF

Existen determinados lotes que presentan problemas durante la realización del ensayo de porosidad, debido a la imposibilidad de conseguir el vacío necesario previo a la intrusión de mercurio, por lo que no existen datos de los mismos. Este es el caso del lote de comprimidos 5MS tras 3 semanas de almacenamiento.

Los datos referentes al porcentaje de porosidad pueden considerarse constantes o con una pequeña diferencia a favor de la medida Z, que se refleja en la medida del volumen de mercurio que se ha introducido y en el área superficial total de la muestra.

Los datos referentes a la media del radio de poro tienen valores casi idénticos en las medidas X e Y. Esto indica que a pesar de que sus porosidades sean iguales, existe más población de poros de mayor tamaño en Z que en X. Todos estos valores son muy relativos, dado la poca diferencia existente entre ambos.

La Moda indica que la población de poros se encuentra cerca de los 32A, independientemente del tiempo de almacenamiento (Tabla 16, ver pag. 180). Los datos de la Tabla 17 (ver pag. 180) muestran como los primeros intervalos siguen una trayectoria paralela aunque puede afinarse diciendo que existe un aumento del volumen intruído en la medida Z. A medida que disminuye el radio de poro, los valores del volumen tienden a igualarse, o aumenta un poco en la medida X.

Con estos datos se puede concretar que la porosidad en el lote de comprimidos 5MS no varía en función del tiempo de almacenamiento

La Figura 45 (ver pag.181) muestra cómo la población de poros describe curvas paralelas en las medidas, tanto del lote elaborado a velocidad lenta (5MS) (gráfico A), como el lote elaborado a velocidad rápida (5MS) (gráfico B).

Tabla 16: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de teofilina con Maltrin® QDM 500, a velocidad rápida de compresión, medidos a los 3 tiempos.

5 MF Teofilina-Maltrin (80/20)		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		1,3521		1,3286
Densidad real (g/cc)		1,4892		1,4837
Volumen total intruido (cc/g)		0,0746		0,0820
Area superficial total (m ² /g)		7,6342		7,9200
Media	Volumen intruido (cc/g)	5,474.10 ⁻² (1,953.10 ² A)		6,104.10 ⁻² (2,070.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	1,239 (1,953.10 ² A)		9,963.10 ⁻¹ (2,070.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	5,111.10 ⁻³ (1,953.10 ² A)		1,131.10 ⁻² (2,070.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	2,612.10 ⁻⁴ (3,243.10 A)		3,108.10 ⁻⁴ (3,241.10 A)
	Area superficial total (m ² /g)	7,624.10 ⁻² (3,243.10 A)		9,119.10 ⁻² (3,241.10 A)
	Fracción de n° de poro	2,409.10 ⁻¹ (3,243.10 A)		2,323.10 ⁻¹ (3,241.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	3,728.10 ⁻² (7,918.10 ² A)		4,099.10 ⁻² (1,205.10 ³ A)
	Area superficial total (m ² /g)	3,817 (5,895.10 A)		3,960 (5,331.10 A)
	Fracción de n° de poro	5,139 (4,287.10 A)		5,062.10 ⁻¹ (4,264.10 A)
% Porosidad		10,08		10,89

Tabla 17: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de teofilina con Maltrin® QDM 500, a velocidad de compresión rápida, medido a los 3 tiempos.

Radio de poro 5MF (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0011		0,0011
500.000 ... 99.001	0,0011		0,0011
99.000 ... 50.001	0,0028		0,0014
50.001... 9.001	0		0,0014
9.001... 5.001	0,0011		0,0063
9.001... 901	0,0276		0,0195
900... 501	0,0125		0,0117
500... 101	0,0136		0,0085
100... 51	0,0084		0,0097
50 ... 32	0,0063		0,0077

Análisis comparativo entre los lotes 5MS y 5MS

Los lotes de comprimidos de teofilina elaborados a diferente velocidad de compresión muestra porcentajes de porosidad equivalentes, con diferencias que pueden no tenerse en cuenta.

Los datos referentes al área superficial, Media y Moda del radio de poro proporcionan en este caso una información que oriente sobre la homogeneidad en la distribución de la población, ya que sus valores son equivalentes.

Los datos de la Mediana del volumen intruido presentan un mayor radio de poro para los comprimidos del lote 5MF, lo que se puede interpretar como un ligero aumento en la población en zonas de mayor radio de poro.

El análisis de la Tabla 18 (ver pag. 184), donde se comparan los volúmenes de mercurio que se ha intruido a cada intervalo de radio, muestra cómo en los primeros intervalos existe un claro aumento en el lote 5MF con respecto al 5MS. En la zona de medio y pequeño radio tienden a igualarse. Esto confirma la idea propuesta anteriormente, en la que se suponía la existencia de mayor cantidad de macroporos de gran tamaño en el caso de los comprimidos elaborados a velocidad de compresión rápida.

La Figura 46 (ver pag. 185) muestra las curvas de los dos lotes, confirmando los resultados obtenidos.

Tabla 18: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de teofilina con Maltrin® QDM 500, a velocidad de compresión lente (5MS) y rápida (5MF), medido a tiempo 0.

Radio de poro (A)	Volumen intruido 5MS X (cc/g)	Volumen intruido 5MF X (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0	0,0011
500.000 ... 99.001	0,0011	0,0011
99.000 ... 50.001	0,0011	0,0028
50.001... 9.001	0	0
9.001... 5.001	0,0013	0,0011
9.001... 901	0,0224	0,0276
900... 501	0,013	0,0125
500... 101	0,0169	0,0136
100... 51	0,0073	0,0084
50 ... 32	0,0061	0,0063

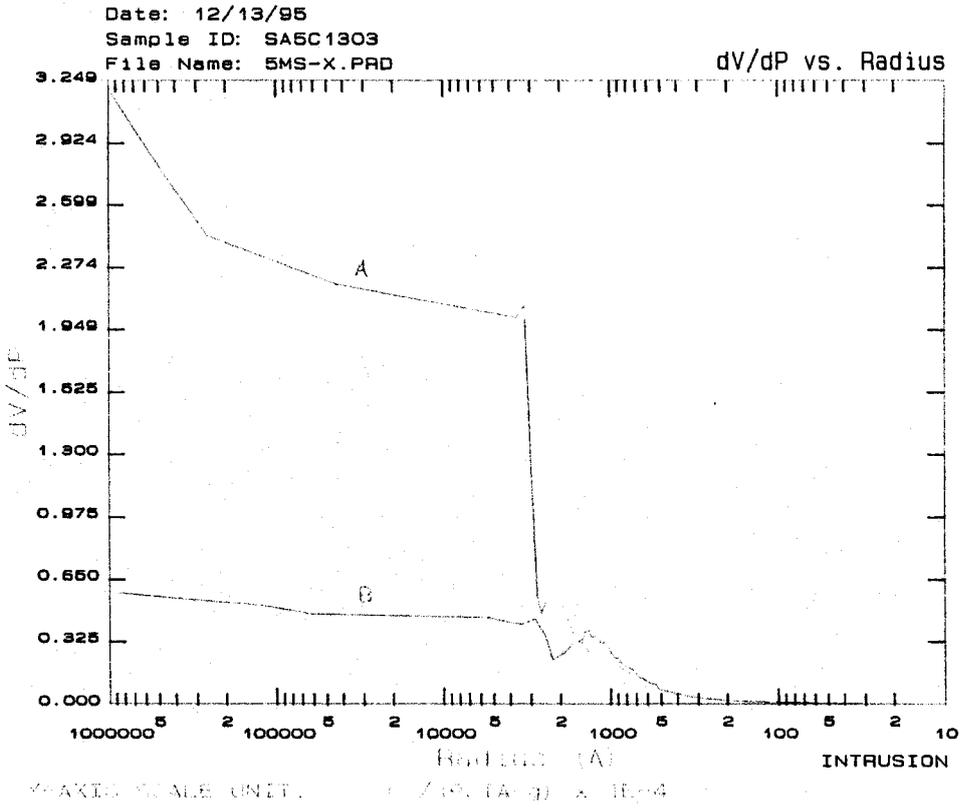


Figura 46: Representación de la función dV/dp frente al radio de poro, para los lotes de comprimidos de teofilina y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad rápida (SMF) (gráfico A) y lenta (SMS) (gráfico B), a tiempo 0.

Estudio de porosidad de los comprimidos de Cloruro sódico

Los lotes de comprimidos de cloruro sódico se preparan a partir de distintas mezclas de esta sustancia con Maltrín® QDM 500, por lo que puede estudiarse además del efecto del tiempo de almacenamiento y la velocidad de compresión, cómo la variación en la concentración de excipiente puede influir en la porosidad del comprimido final.

Análisis del lote 1S

El cloruro sódico es una sustancia que presenta muy buenas características para la compresión directa, por lo que es posible elaborar comprimidos puros, sin necesidad de añadirle excipientes.

El porcentaje de porosidad que presentan estos comprimidos es constante a lo largo del tiempo de almacenamiento. Lo mismo ocurre con los datos de las densidades. El análisis del resto de los parámetros, informa sobre la distribución de la población (Tabla 19, ver pag. 189).

Los datos de la Media de radio de poro muestran valores iguales para las tres medias, así como los valores correspondientes de los parámetros volumen intruido, área superficial y fracción de número de poro. Esto indica que la población en general no cambia de forma significativa.

Los datos de la Moda sugieren que la mayor población de poros se encuentra cerca del valor de radio de poro de 32A. La Mediana del volumen intruido da un valor algo más alto para la medida Y, lo que puede interpretarse como que existen más poros de mayor tamaño.

El análisis del volumen de mercurio que se introduce a cada intervalo de radio de poro, muestra, como aparece en la Tabla 20 (ver pag. 189), que en la primera parte del ensayo, la medida Z presenta un poco de más Volumen intruido, aunque luego se

igualan.

Como resumen de estos datos, se puede decir que:

- Los comprimidos de cloruro sódico puros, presentan una porosidad constante cuando se almacenan bajo las condiciones y el tiempo establecidos.
- La mayor población de poros para un radio determinado, se encuentra en las proximidades de los 32A.

La Figura 47 (ver pag. 191) muestra la función $Dv(r)$ frente al radio de poro, resultando curvas idénticas.

Tabla 19: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de cloruro sódico puro, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

I S Cloruro sódico lenta		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		2,084	2,0124	2,0925
Densidad real (g/cc)		2,1584	2,0845	2,1615
Volumen total intruido (cc/g)		0,0181	0,0203	0,0184
Area superficial total (m ² /g)		0,6686	0,7708	0,7092
Media	Volumen intruido (cc/g)	1,648.10 ⁻² (5,400.10 ² A)	1,866.10 ⁻² (5,267.10 ² A)	1,683.10 ⁻² (5,190.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	1,474.10 ⁻¹ (5,400.10 ² A)	1,721.10 ⁻¹ (5,267.10 ² A)	1,555.10 ⁻¹ (5,190.10 ² A)
	Fracción de nº de poro	1,164.10 ⁻² (5,400.10 ² A)	1,378.10 ⁻² (5,267.10 ² A)	2,601.10 ⁻² (5,190.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	1,282.10 ⁻³ (3,243.10 A)	1,600.10 ⁻³ (3,242.10 A)	1,585.10 ⁻³ (3,244.10 A)
	Area superficial total (m ² /g)	2,756.10 ⁻¹ (3,243.10 A)	3,670.10 ⁻¹ (3,242.10 A)	3,597.10 ⁻¹ (3,244.10 A)
	Fracción de nº de poro	9,276.10 ⁻¹ (3,243.10 A)	8,473.10 ⁻¹ (3,242.10 A)	8,988.10 ⁻¹ (3,244.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	9,026.10 ⁻³ (3,497.10 ² A)	1,015.10 ⁻² (3,796.10 ² A)	9,201.10 ⁻³ (4,249.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	3,343.10 ⁻¹ (8,229.10 A)	3,854.10 ⁻¹ (6,652.10 A)	3,546.10 ⁻¹ (6,865.10 A)
	Fracción de nº de poro	1 (3,243.10 A)	1 (3,242.10 A)	1 (3,244.10 A)
% Porosidad		3,77	4,08	3,85

Tabla 20: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de cloruro sódico puro, a velocidad de compresión lenta, medido a los 3 tiempos.

Radio de poro IS (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0007	0,0007	0,0014
500.000 ... 99.001	0,0007	0,0016	0,0017
99.000 ... 50.001	0	0,0009	0
50.001... 9.001	0,0009	0,0007	0,0007
9.001... 5.001	0,0016	0,0024	0,0037
9.001... 901	0,0119	0,0114	0,0085
900... 501	0	0	0
500... 101	0,0007	0,0009	0,0007
100... 51	0,0007	0,0007	0,0009
50 ... 32	0,0009	0,0009	0,0007

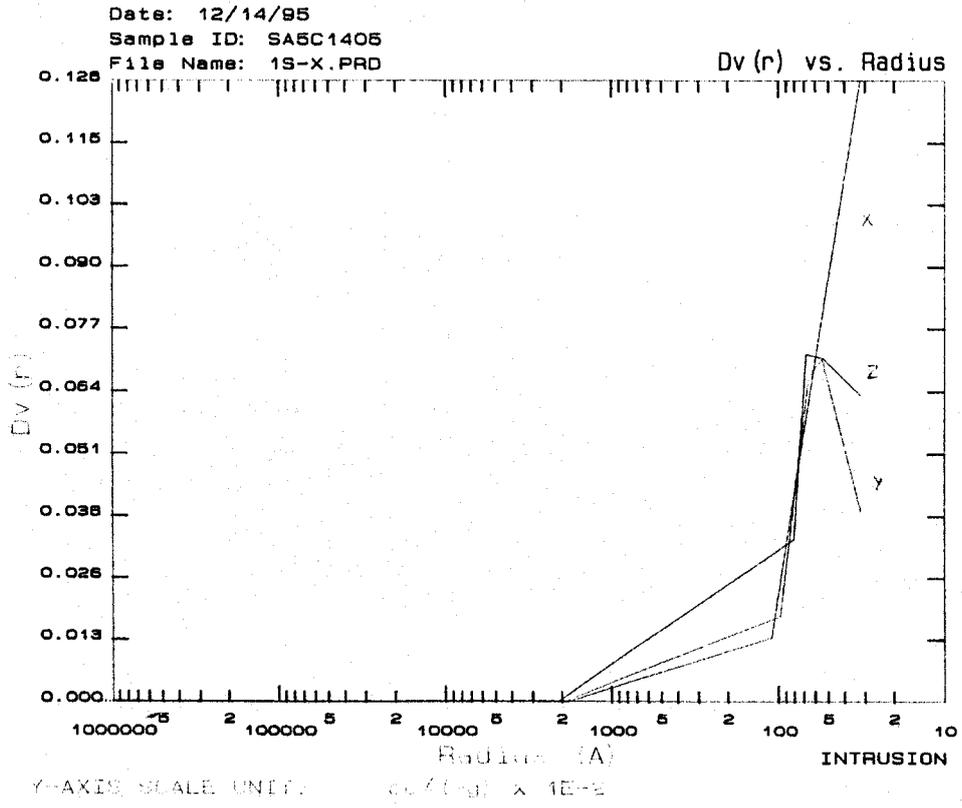


Figura 47. Representación de la función $Dv(r)$ frente al radio de poro, para los lotes de comprimidos de cloruro sódico puro, elaborados a velocidad lenta (1S) en los tiempos 0 (gráfico X), 3 semanas (gráfico Y) y 3 meses (gráfico Z).

Análisis del lote 1F

Los comprimidos de cloruro sódico puro elaborados a velocidad rápida y almacenados durante 3 semanas, presentaron problemas durante la realización del vacío previo a la intrusión de mercurio, por lo que no se pudo recoger los datos correspondientes.

Los valores de porosidad, así como los de densidades son idénticos para las medidas realizadas, mientras que el área superficial sufre una clara disminución, como se recoge en la Tabla 21 (ver pag. 194).

Los datos de la Media de radio de poro presentan valores más altos para la medida Z, indicando que pueden existir poros de mayor tamaño. La Moda en el caso de la medida X se desplaza hacia valores de radio de poro de 70A, mientras que Z sigue con la tónica general, donde el radio en el que existe mayor cantidad de poros, se acerca a un valor de 32A.

La Tabla 22 (ver pag. 194) muestra cómo la medida Z presenta mayor volumen de mercurio intruído en los primeros intervalos de radio de poro (macroporo alto). Es a partir del intervalo de 50.000A, cuando los valores se igualan, con un ligero aumento del volumen que se introduce en el radio de poro alrededor de los 70A de la medida X, que explica el desplazamiento del valor de la Moda de radio de poro hacia estos valores. Por tanto:

- La porosidad total del lote 1F no varía con el tiempo de almacenamiento, aunque los datos del área superficial y del radio medio, muestran que existe una redistribución de la población, apareciendo poros de mayor tamaño para Z y descienden los poros pequeños, explicándose así los valores obtenidos.

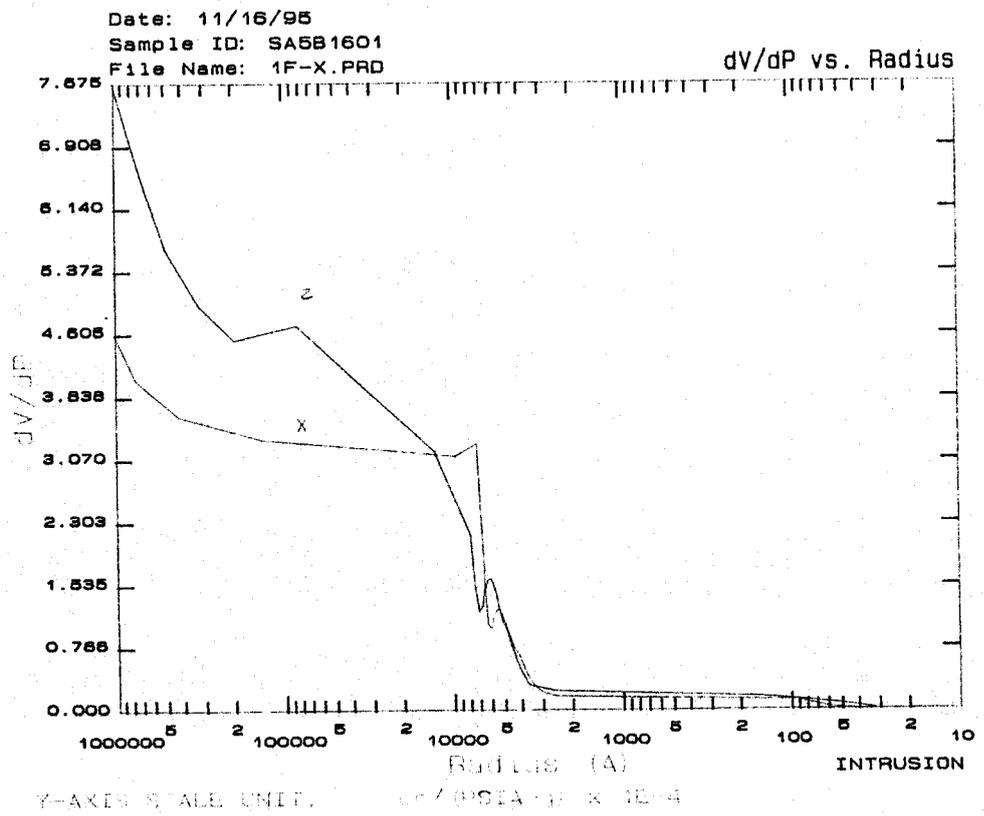
La Figura 48 (ver pag. 195) muestra la función dv/dp frente al radio de poro y puede verse con claridad cómo la curva de la medida a los 3 meses (gráfico Z) presenta un mayor volumen en los radios grande de poro que la medida a tiempo 0 (gráfico X).

Tabla 21: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de cloruro sódico puro, a velocidad rápida de compresión, medidos a los 3 tiempos.

I F	Cloruro sódico	X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t = 3 meses)
	Densidad aparente (g/cc)	1,5200		2,0435
	Densidad real (g/cc)	1,5668		2,1311
	Volumen total intruido (cc/g)	0,0221		0,0240
	Area superficial total (m ² /g)	1,1106		0,6581
Media	Volumen intruido (cc/g)	1,939.10 ⁻² (3,963.10 ² A)		2,230.10 ⁻² (7,303.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	1,408.10 ⁻¹ (3,963.10 ² A)		1,202.10 ⁻¹ (7,303.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	5,476.10 ⁻² (3,963.10 ² A)		4,255.10 ⁻³ (7,303.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	5,838.10 ⁻⁴ (7,249.10 A)		2,000.10 ⁻³ (3,238.10 A)
	Area superficial total (m ² /g)	7,908.10 ⁻² (6,190.10 A)		4,340.10 ⁻¹ (3,238.10 A)
	Fracción de n° de poro	3,641.10 ⁻¹ (7,249.10 A)		8,952.10 ⁻¹ (3,238.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	1,114.10 ⁻² (5,178.10 ³ A)		1,201.10 ⁻² (6,026.10 ³ A)
	Area superficial total (m ² /g)	5,553.10 ⁻¹ (6,190.10 A)		3,290.10 ⁻¹ (7,988.10 A)
	Fracción de n° de poro	6,721.10 ⁻¹ (6,190.10 A)		1 (3,238.10A)
	% Porosidad	3,35		4,90

Tabla 22: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de cloruro sódico puro, a velocidad de compresión rápida, medido a los 3 tiempos.

Radio de poro 1F (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁰ ... 500.001	0,0017		0,0014
500.000 ... 99.001	0,0008		0,0025
99.000 ... 50.001	0		0,0007
50.001... 9.001	0,0008		0,0009
9.001... 5.001	0,0087		0,0109
9.001... 901	0,0067		0,005
900... 501	0		0
500... 101	0,0007		0,0009
100... 51	0,0021		0,0009
50 ... 32	0,0007		0,0009



Análisis comparativo entre los lotes 1S y 1F

Los resultados de los dos lotes muestran que los datos referentes a las porosidades, en líneas generales no se ven afectados por la velocidad de compresión empleada.

El estudio conjunto de todos los datos muestra cómo la población general de poros apenas sufre modificaciones (Tabla 23, ver pag. 198). Matizando un poco puede decirse que el lote 1S presenta a un radio de poro de 32A, mayor cantidad de poros que en cualquier otro punto del ensayo, mientras que en el lote de comprimidos 1F aparece a un valor mas alto (70A).

La distribución de la población de poros presenta ligeras variaciones en el macroporo medio (de 9.000 a 5.000A), donde existe mayor volumen intruído para el lote 1F. Este efecto se invierte en el siguiente intervalo, que va desde 5.000 hasta 900A de radio de poro. Con esto puede decirse que existe un migración de los poros en la zona central de intervalos, hacia los valores más altos de radio, por el aumento de la velocidad de compresión.

La Figura 49 (ver pag. 199) representa claramente la variación que sufre el valor de la Moda para las dos medidas, apareciendo en el lote 1S el pico más alto de la curva alrededor de los 32A, mientras que para el lote 1F, aparece a un valor cercano a los 70A.

Tabla 23: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de cloruro sódico puro, a velocidad de compresión rápida, medido a los 3 tiempos.

Radio de poro (A)	Volumen intruido 1S X (cc/g)	Volumen intruido 1F X (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0007	0,0017
500.000 ... 99.001	0,0007	0,0008
99.000 ... 50.001	0	0
50.001... 9.001	0,0009	0,0008
9.001... 5.001	0,0016	0,0087
9.001... 901	0,0119	0,0067
900... 501	0	0
500... 101	0,0007	0,0007
100... 51	0,0007	0,0021
50 ... 32	0,0009	0,0007

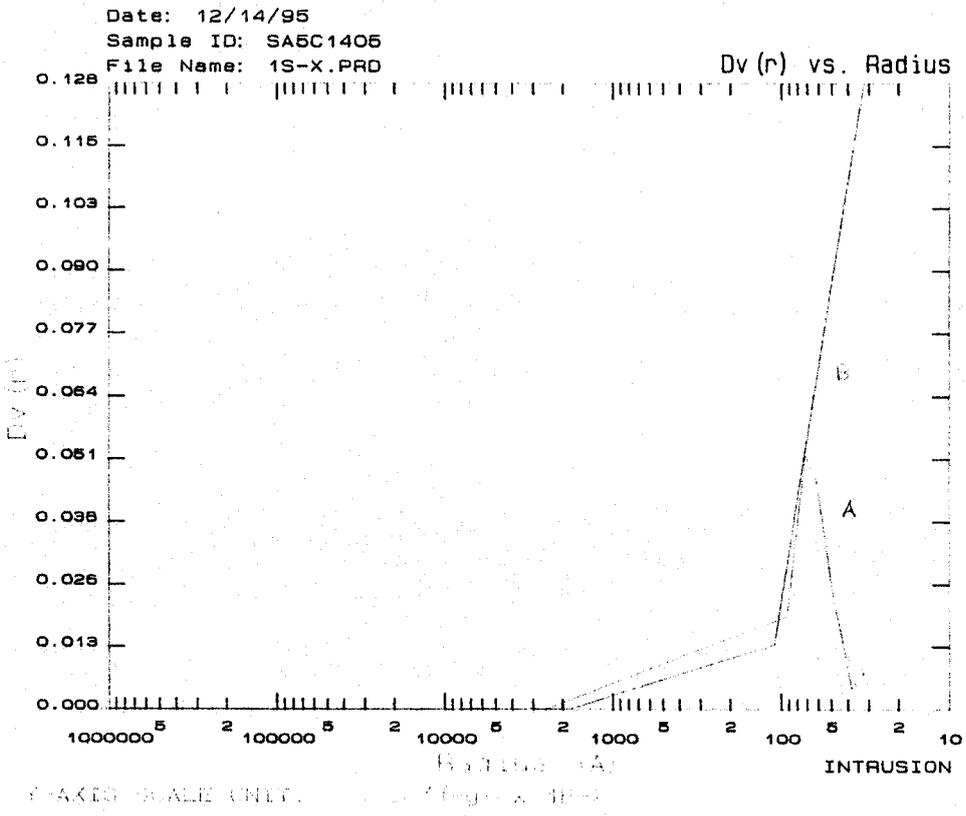


Figura 49: Representación de la función $Dv(r)$ frente al radio de poro, para los lotes de comprimidos de cloruro sódico puro elaborados a velocidad rápida (1F) (gráfico A) y lenta (1S) (gráfico B), a tiempo 0.

Análisis del lote 1MS

Este lote de comprimidos junto con el IMF, se elaboran a partir de una mezcla de cloruro sódico con Maltrin® QDM 500 en una proporción 80/20. Los resultados obtenidos en el estudio de porosidad aparecen en la Tabla 24 (ver pag. 202). Los datos del porcentaje de porosidad muestran pequeñas variaciones en las tres medidas, con una tendencia a la disminución conforme aumenta el tiempo de almacenamiento. Aún así, pueden considerarse y ver el efecto que esto supone en la distribución global de la población de poros. En función de los datos del área superficial y volumen intruido, podría decirse que la medida Z es la que presenta menor cantidad de poros pequeños, lo que se refleja en un desplazamiento del radio medio de poro hacia valores más altos.

La Moda proporciona los datos referentes al valor que más se repite, que coincide con un radio de poro cercano a los 32A. Confirma por tanto que la mayoría de la población se encuentra cercana a esa zona.

Los datos de la Tabla 25 (ver pag. 202), muestran los valores de volumen de mercurio que se introduce a cada intervalo de radio. En los primeros intervalos son las medidas X y Y las que presentan mayor volumen que la medida Z. Dentro de estas dos, en una primera parte es Y quien predomina para luego pasar a ser X. Cuando el intervalo alcanza los 5.000A, el valor de Z sobresale del resto para igualarse a los otros a medida que desciende el radio de poro. En líneas generales se puede decir que:

- La porosidad en los comprimidos del lote 1MS disminuye ligeramente a lo largo del almacenamiento, con variaciones en la distribución.
- La población se localiza principalmente en la zona de radio de poro de 32 A.

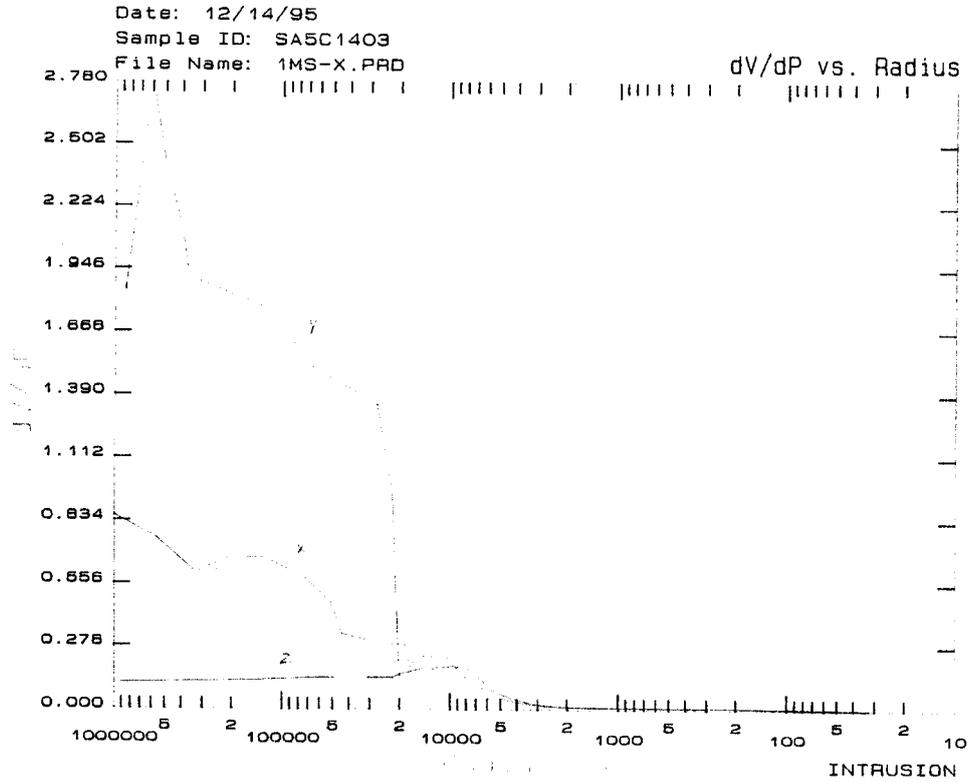
La Figura 50 (ver pag. 201), muestra cómo a radios de poro altos, es la curva Y (gráfico B) la que presenta mayor cantidad de mercurio intruido.

Tabla 24: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de cloruro sódico con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

IMS Cloruro sódico Maltrin(80/20)		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t= 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		1,8244	1,7998	1,8415
Densidad real (g/cc)		1,9475	1,9136	1,947
Volumen total intruido (cc/g)		0,0440	0,039	0,0345
Area superficial total (m ² /g)		1,1286	1,6071	0,7913
Media	Volumen intruido (cc/g)	4,022.10 ⁻² (7,802.10 ² A)	3,377.10 ⁻² (4,856.10 ² A)	3,188.10 ⁻² (8,711.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	1,412.10 ⁻¹ (7,802.10 ² A)	1,533.10 ⁻¹ (4,856.10 ² A)	9,573.10 ⁻² (8,711.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	1,587.10 ⁻² (7,802.10 ² A)	3,636.10 ⁻² (4,856.10 ² A)	4,828.10 ⁻⁵ (8,711.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	1,833.10 ⁻⁴ (3,244.10 A)	1,298.10 ⁻⁴ (3,252.10 A)	7,798.10 ⁻⁴ (3,249.10 A)
	Area superficial total (m ² /g)	5,087.10 ⁻² (3,244.10 A)	3,342.10 ⁻² (3,252.10 A)	1,850.10 ⁻¹ (3,249.10 A)
	Fracción de n° de poro	3,709.10 ⁻¹ (3,244.10 A)	5,383.10 ⁻¹ (3,252.10 A)	7,746.10 ⁻¹ (3,249.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	2,201.10 ⁻² (1,100.10 ⁴ A)	1,951.10 ⁻² (7,960.10 ³ A)	1,723.10 ⁻² (8,080.10 ³ A)
	Area superficial total (m ² /g)	5,643.10 ⁻¹ (1,047.10 ² A)	8,035.10 ⁻¹ (8,203.10 A)	3,957.10 ⁻¹ (6,002.10 A)
	Fracción de n° de poro	6,291.10 ⁻¹ (4,053.10 A)	1 (3,252.10 A)	1 (3,249.10 A)
% Porosidad		8,03	7,02	6,35

Tabla 25: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de cloruro sódico con Maltrin® QDM 500, a velocidad de compresión lenta, medido a los 3 tiempos.

Radio de poro IMS (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0008	0,0016	0
500.000 ... 99.001	0,0037	0,0038	0,0008
99.000 ... 50.001	0,0018	0,0008	0,0008
50.001... 9.001	0,0187	0,0108	0,0104
9.001... 5.001	0,0094	0,0094	0,0137
9.001... 901	0,0047	0,0064	0,0062
900... 501	0	0	0
500... 101	0,0028	0,0018	0,0008
100... 51	0,001	0,0039	0,001
50 ... 32	0,001	0,0005	0,0008



Análisis del lote IMF

Los comprimidos almacenados durante 3 semanas presentaron problemas a la hora de realizar el vacío necesario y no se pudo hacer la posterior intrusión de mercurio, por lo que no existen datos de esta muestra.

Los valores recogidos, muestran cómo en este caso el tiempo de almacenamiento influye en la porosidad del comprimido (Tabla 26, ver pag. 206). El área superficial y el volumen intruido de mercurio presentan valores mayores para la medida Z. La Media del radio de poro tiene valores iguales para las dos medidas, aunque el volumen introducido en ese punto es mayor para Z, lo que se correlaciona con los datos de porosidad. Un dato interesante es el valor de la Moda del volumen intruido, que a diferencia de lo que viene siendo habitual, no presenta la mayor población a los 32A, sino a los 110A aproximadamente.

La Tabla 27 (ver pag. 206) muestra cómo en la primera parte del ensayo, cuando el mercurio se introduce en la zona de macroporo alto (hasta 50.000A), presenta un comportamiento similar. En los intervalos desde 50.000 hasta 5.000A, los datos de la medida Z presentan valores más altos, lo que puede explicar el aumento en la porosidad y el valor del área superficial total que se produce en este caso. En la fase final del ensayo, los volúmenes acaban igualándose. Por tanto:

- Los comprimidos del lote IMF presentan un leve aumento de la porosidad con el tiempo de almacenamiento. Esta variación afecta sobre todo a la zona de macroporo media.
- La población general de poros, tiende a desplazarse hacia valores de radio de poro superiores a los 32A.

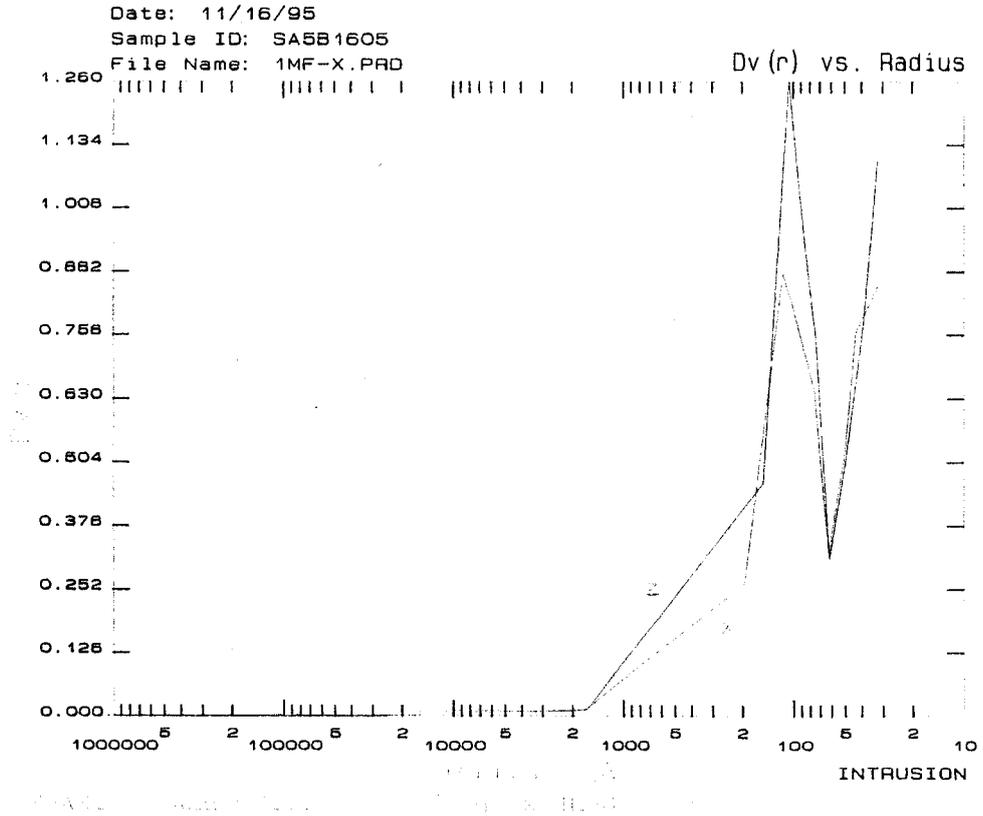
En la Figura 51 (ver pag. 207) aparecen las curvas que describen la cantidad de mercurio que se introduce a cada intervalo de presión aplicada para las tres medidas.

Tabla 26: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de cloruro sódico con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

IMF Cloruro sódico-Maltrin (80/20)		X (t = 0)	Y (t = 3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		1.7807*		1.7354
Densidad real (g/cc)		1.8392*		1.8892
Volumen total intruido (cc/g)		0,0419		0,0535
Area superficial total (m ² /g)		1.8800		2.2092
Media	Volumen intruido (cc/g)	3.581.10 ⁻² (4.441.10 ² A)		4.702.10 ⁻² (4.840.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	1.215.10 ⁻¹ (4.441.10 ² A)		1.527.10 ⁻¹ (4.840.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	2.401.10 ⁻¹ (4.441.10 ² A)		4.158.10 ⁻³ (4.840.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	8.776.10 ⁻⁵ (1.160.10 ² A)		1.260.10 ⁻⁴ (1.067.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	2.297.10 ⁻² (3.238.10 A)		3.108.10 ⁻² (3.24.10 A)
	Fracción de n° de poro	3.600.10 ⁻¹ (3.238.10 A)		2.794.10 ⁻¹ (3.24.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	2.104.10 ⁻² (1.006.10 ⁴ A)		2.673.10 ⁻² (1.159.10 ⁴ A)
	Area superficial total (m ² /g)	9.400.10 ⁻¹ (6.304.10 A)		1.105 (6.209.10 A)
	Fracción de n° de poro	5.065.10 ⁻¹ (5.059.10 A)		5.119.10 ⁻¹ (4.982.10 A)
°o Porosidad		6,96		9,07

Tabla 27: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de cloruro sódico con Maltrin® QDM 500, a velocidad rápida de compresión, medidos a los 3 tiempos.

Radio de poro IMF (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10°... 500.001	0,0021		0,0027
500.000 ... 99.001	0,0029		0,002
99.000 ... 50.001	0,0036		0,0019
50.001... 9.001	0,0147		0,0235
9.001... 5.001	0,0072		0,0106
9.001... 901	0,0055		0,0055
900... 501	0		0
500... 101	0,0028		0,0018
100... 51	0,0028		0,0037
50 ... 32	0,0013		0,0018



Análisis comparativo entre los lotes IMS y IMF

Los valores de las porosidades apenas presentan diferencias entre las dos medidas. El valor de la medida del área superficial es superior en el caso del lote IMF, que puede dar idea de variaciones en la distribución general de la población de poros.

Los datos del radio medio de poro muestran para el lote IMS valores más altos, lo que indica que puede presentar mayor población de poros grandes. Otra diferencia aparece en la medida de la Moda del volumen intruido, donde los valores más altos son para el lote IMF.

La Tabla 28 (ver pag. 210) muestra cómo los comprimidos del lote IMF presenta mayor volumen de mercurio intruido en los intervalos de radio denominados macroporo alto (hasta 50.000A), y es a partir de este valor hasta alcanzar los 5.000A, cuando la situación se invierte. La fase final se estabiliza para los dos lotes.

Se puede resumir:

- La velocidad de compresión empleada en la elaboración de estos comprimidos, no afecta de forma significativa a la porosidad global aunque sí a la distribución que puede presentar esta población.

La representación gráfica de los resultados anteriormente comentados, aparece en la Figura 52 (ver pag. 211), que representa dv/dp frente al radio de poro.

Tabla 28: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro. en comprimidos de cloruro sódico con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión (IMS) y a velocidad de compresión rápida.

Radio de poro (A)	Volumen intruido IMS (cc/g)	Volumen intruido IMF (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0.0008	0.0021
500.000 ... 99.001	0.0037	0,0029
99.000 ... 50.001	0.0018	0,0036
50.001... 9.001	0,0187	0,0147
9.001... 5.001	0.0094	0,0072
9.001... 901	0.0047	0.0055
900... 501	0	0
500... 101	0.0028	0,0028
100... 51	0,001	0,0028
50 ... 32	0.001	0,0013

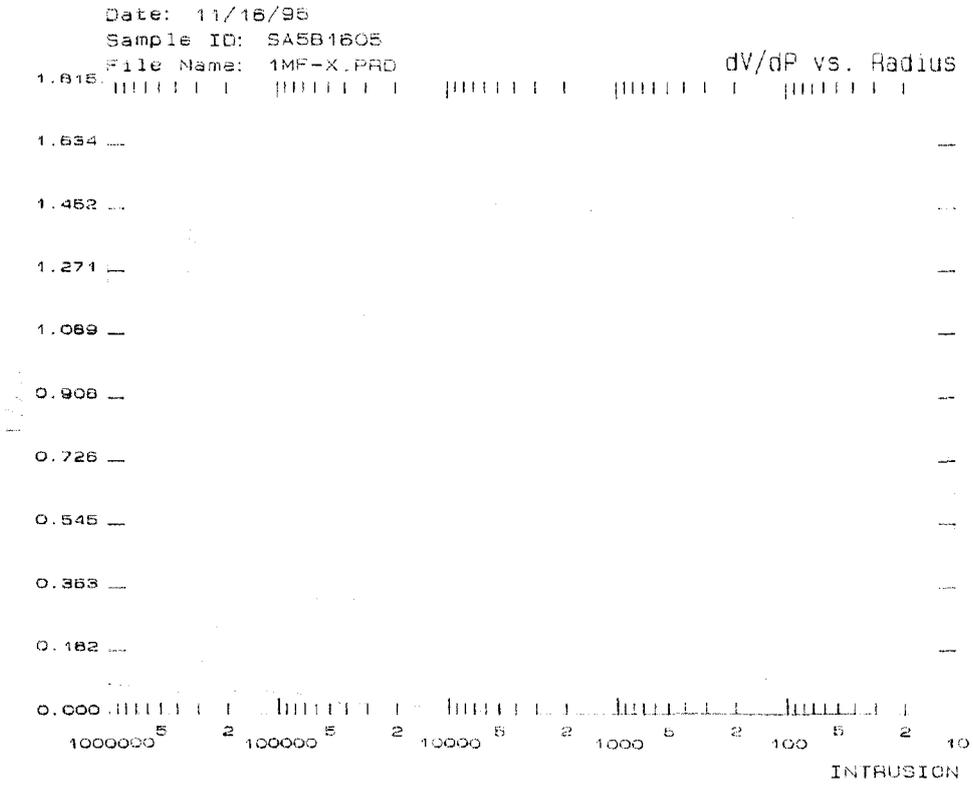


Figura 52: Representación de la función dV/dP frente al radio de poro, para los lotes de comprimidos de cloruro sódico y Maltrin® QDM 500 (80/20) elaborados a velocidad rápida (1MF) (gráfico A) y lenta (1MS) (gráfico B), a tiempo 0.

Análisis del lote 1M40S

Los lotes de comprimidos 1M40S, se elaboran a partir de una mezcla de cloruro sódico y Maltrin® QDM 500 en una proporción 60/40.

Los resultados de la medida de porosidad recogidas en la Tabla 29 (ver pag. 214), muestran que los valores son iguales independientemente del tiempo que han permanecido almacenadas bajo las condiciones ya establecidas.

Un dato interesante es el valor correspondiente al área superficial, que incrementa con el tiempo. Esto puede indicar que existe una variación en la distribución de la población de poros en el comprimido, con una tendencia a aumentar los poros de menor diámetro. La Media del radio de poro apoya esta idea pues su valor disminuye de la misma forma.

La población de poros, a pesar de que pueda existir variaciones entre las diferentes medidas, se concentra alrededor de un tamaño de radio de 32A.

La Tabla 30 (ver pag. 214), muestra que los valores son por lo general semejantes en las tres medidas, con pequeñas diferencias que se compensan en los siguientes intervalos de radio. El aumento en la medida del área superficial se puede explicar por la mayor cantidad de mercurio que se introduce en la última fase del ensayo. Se puede resumir que:

- La porosidad de los comprimidos 1M40S no varían con el tiempo de almacenamiento bajo las condiciones a las que se someten en este trabajo.
- No se producen variaciones significativas en la distribución de la población de poros, que se concentra principalmente alrededor de los 32A de radio.

La Figura 53 (ver pag. 215) muestra la distribución de los poros en los comprimidos, confirmando que mantienen valores constantes durante todo el periodo de almacenamiento.

Tabla 29: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de cloruro sódico con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

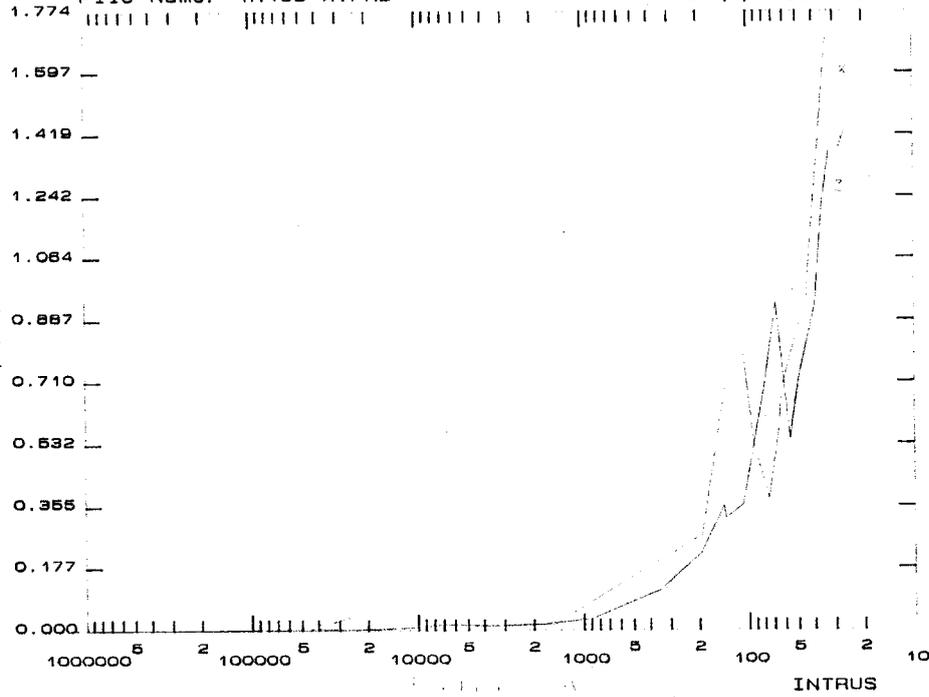
I M40S Cloruro sódico-Maltrin (60/40)		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		1,6717	1,6723	1,6243
Densidad real (g/cc)		1,8191	1,8069	1,7524
Volumen total intruido (cc/g)		0,0540	0,0526	0,0537
Area superficial total (m ² /g)		1,9856	2,3994	3,1807
Media	Volumen intruido (cc/g)	4,654.10 ⁻² (5,441.10 ² A)	4,398.10 ⁻² (4,381.10 ² A)	4,237.10 ⁻² (3,375.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	1,491.10 ⁻¹ (5,441.10 ² A)	1,601.10 ⁻¹ (4,381.10 ² A)	1,416.10 ⁻¹ (3,375.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	1,686.10 ⁻² (5,441.10 ² A)	9,047.10 ⁻³ (4,381.10 ² A)	7,058.10 ⁻³ (3,375.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	1,639.10 ⁻¹ (3,244.10 A)	1,351.10 ⁻¹ (3,241.10 A)	1,396.10 ⁻¹ (3,24.10 A)
	Area superficial total (m ² /g)	3,832.10 ⁻² (3,244.10 A)	3,440.10 ⁻² (3,241.10 A)	3,916.10 ⁻² (3,24.10 A)
	Fracción de n° de poro	7,529.10 ⁻¹ (3,244.10 A)	6,678.10 ⁻¹ (3,241.10 A)	3,501.10 ⁻¹ (3,24.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	2,701.10 ⁻² (9,876.10 ³ A)	2,628.10 ⁻² (7,901.10 ³ A)	2,684.10 ⁻² (8,020.10 ³ A)
	Area superficial total (m ² /g)	9,928.10 ⁻¹ (7,5611.10 A)	1,200 (7,427.10 A)	1,590 (5,618.10 A)
	Fracción de n° de poro	1 (3,244.10 A)	1 (3,241.10 A)	6,499.10 ⁻¹ (3,963.10 A)
% Porosidad		9,03	8,79	8,72

Tabla 30: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de cloruro sódico con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

Radio de poro 1M40S (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁰ ... 500.001	0,0009	0,0009	0,0029
500.000 ... 99.001	0,0033	0,0066	0,0048
99.000 ... 50.001	0,0075	0,0009	0,0009
50.001... 9.001	0,015	0,0135	0,0137
9.001... 5.001	0,0119	0,013	0,0122
9.001... 901	0,0072	0,0078	0,007
900... 501	0	0	0
500... 101	0,0035	0,0044	0,005
100... 51	0,0039	0,0042	0,005
50 ... 32	0,0009	0,0013	0,0022

Date: 12/14/95
Sample ID: SA5C1401
File Name: 1M40S-X.PRD

Dv (r) vs. Radius



Análisis comparativo entre los lotes 1M40S y 1M40F

Los comprimidos del lote 1M40F, presentan problemas cuando se realiza el vacío previo a la intrusión de mercurio, por tanto, las medidas X e Y, no se pueden analizar. Los datos referentes a este lote medido a los 3 meses, se comparan con los resultados del lote anterior.

En líneas generales los resultados son iguales a los obtenidos en el lote 1M40S, presentando el mismo porcentaje de porosidad y distribución de la población, sobre todo si se compara con la medida X (Tabla 31, ver pag. 218).

En la Tabla 32 (ver pag. 218) se recogen los datos del volumen de mercurio que se introduce a cada intervalo de radio de poro, para la medida de este lote, junto con las obtenidas de los comprimidos elaborados a velocidad lenta. Los datos demuestran que el comportamiento en líneas generales es similar, independientemente de la velocidad y el almacenamiento al que se someten.

Tabla 31: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de cloruro sódico con Maltrin® QDM 500, a velocidad rápida de compresión, medidos a los 3 tiempos.

I M40F Cloruro sódico-Maltrin (60 40)		X (t = 0)	Y (t = 3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)				1.6274
Densidad real (g/cc)				1.7825
Volumen total intruido (cc/g)				0.0573
Area superficial total (m ² /g)				1.9332
Media	Volumen intruido (cc/g)			5,045.10 ⁻² (5,931.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)			1,225.10 ⁻¹ (5,931.10 ² A)
	Fración de n° de poro			2,346.10 ⁻³ (5,931.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)			1,000.10 ⁻⁴ (3,251.10 A)
	Area superficial total (m ² /g)			2,523.10 ⁻² (3,251.10 A)
	Fración de n° de poro			5,244.10 ⁻¹ (3,251.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)			2,866.10 ⁻² (9,968.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)			9,666.10 ⁻¹ (6,129.10 A)
	Fración de n° de poro			1 (3,251.10 A)
% Porosidad				9.32

Tabla 32: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de cloruro sódico con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta y rápida de compresión.

Radio de poro (A)	Vol. intruido X (cc/g)	Vol. intruido X (cc/g)	Vol. intruido Y (cc/g)	Vol. intruido Z (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0009	0,0009	0,0009	0,0029
500.000... 99.001	0,002	0,0033	0,0066	0,0048
99.000 ... 50.001	0,0011	0,0075	0,0009	0,0009
50.001... 9.001	0,0251	0,015	0,0135	0,0137
9.001... 5.001	0,0154	0,0119	0,013	0,0122
9.001... 901	0,0049	0,0072	0,0078	0,07
900... 501	0,0011	0	0	0
500... 101	0,0019	0,0035	0,0044	0,005
100... 51	0,004	0,0039	0,0042	0,005
50 ... 32	0,0009	0,0009	0,0013	0,0022

Análisis comparativo entre los lotes 1S, 1MS y 1M40S

Los valores de las densidades de estos lotes disminuyen conforme aumenta la concentración de Maltrin® QDM 500 empleado en la elaboración de los comprimidos. Además se produce un incremento en el porcentaje de porosidad, sobre todo cuando se comparan las medidas tomadas a partir del lote puro (1S) con el lote que contiene un 20% (1MS). Esta variación es más suave cuando la concentración del excipiente asciende hasta un 40% del total del comprimido (Tablas 19, 24 y 29, ver pags. 189, 202 y 214). Los valores referentes al área superficial también aumentan de esta forma, con la variación de la concentración de excipiente.

Los valores de la Media de radio de poro presentan el valor más alto para 1MS, siendo los valores de 1S y 1M40S iguales. Esto puede hacer pensar que la mayor porosidad de 1M40S se deba a los mesoporos. Los valores de la Mediana apoyan esta idea.

En la Tabla 33 (ver pag. 220) se ve cómo en los intervalos de radio de poro más altos, el mayor volumen de mercurio se introduce en el lote 1M40S, seguido de 1MS. En la zona intermedia, los valores tienden a igualarse aunque el lote 1S queda por debajo. A partir de los 100A, los datos se disparan a favor de 1M40S.

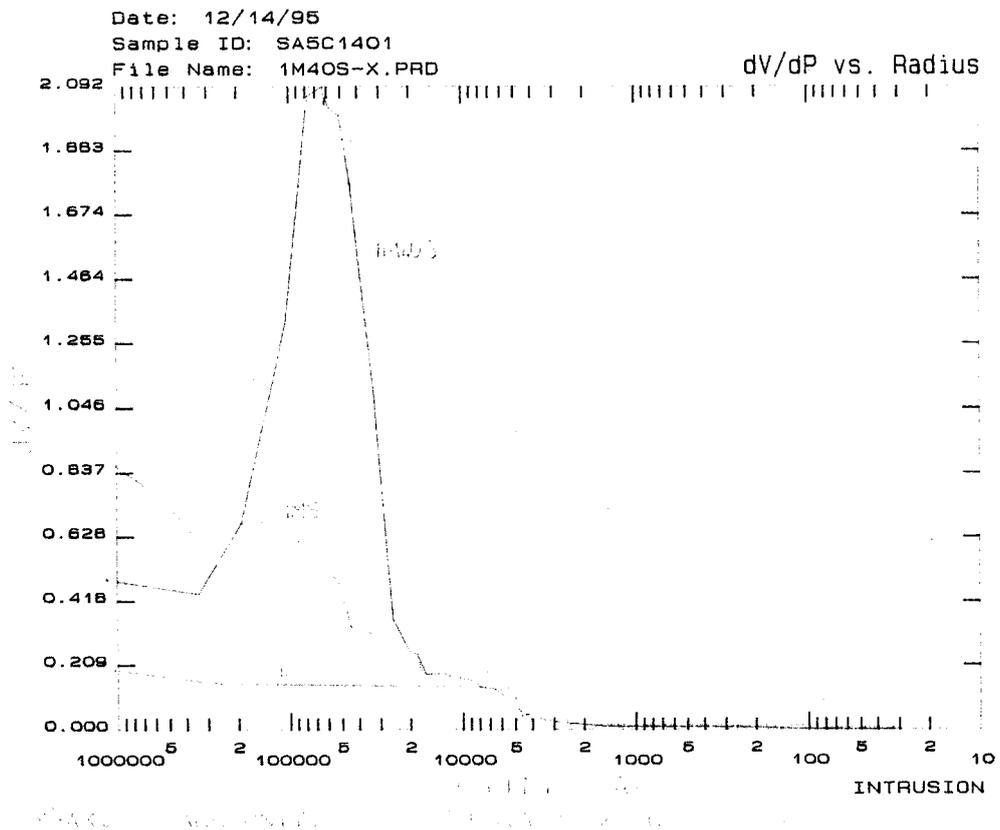
-La porosidad de los comprimidos de cloruro sódico aumenta a medida que se añade más concentración de excipiente.

-El aumento de porosidad al añadirle un 20% de Maltrin® QDM 500, se debe a la aparición de poros de gran tamaño. Cuando la concentración alcanza en valor de 40%, el aumento en la porosidad se debe a un incremento en la población de radios pequeños.

La Figura 54 (ver pag. 221) muestra la función dv/dp frente al radio de poros para la medida X de cada uno de los lotes.

Tabla 33: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro para los lotes de cloruro sódico puro y con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión, medidos a tiempo 0.

Radio de poro (A)	Vol. intruido 1S (cc/g)	Vol. intruido 1MS (cc/g)	Vol. intruido 1M40S (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0007	0,0008	0,0009
500.000 ... 99.001	0,0007	0,0037	0,0033
99.000 ... 50.001	0	0,0018	0,0075
50.001... 9.001	0,0009	0,0187	0,015
9.001... 5.001	0,0016	0,0094	0,0119
9.001... 901	0,0119	0,0047	0,0072
900... 501	0	0	0
500... 101	0,0007	0,0028	0,0035
100... 51	0,0007	0,001	0,0039
50 ... 32	0,0009	0,001	



Estudio de porosidad de los comprimidos de Fosfato Dicálcico Dihidrato.

Los comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato se elaboran a partir del compuesto puro y de diferentes mezclas con Maltrin® QDM 500. Estos a su vez se comprimen a dos velocidades diferentes dando como resultado un total de 6 lotes.

Análisis del lote 7S

La porosidad obtenida a partir de los datos del porosímetro de mercurio, muestra ligeras variaciones en los valores, con un descenso durante la primera fase del almacenamiento, para luego volver a aumentar, aunque no llega a alcanzar el valor inicial (Tabla 34, ver pag. 225).

Los valores de densidades de este lote elaborado a partir de materia prima pura, permanecen constantes. Los datos referentes al volumen de mercurio que se introduce en los poros, tienen pequeñas diferencias que siguen la misma línea que los valores de porosidad. Los datos del área superficial son idénticos en las tres medidas por lo que se puede deducir que en un primer momento, la variación de porosidad puede afectar a la población de poros de mayor tamaño de radio, por ser estos donde no se aprecia de forma notable la variación en el área superficial.

Los datos del radio medio de poro tiene valores muy parecidos en las tres medidas aunque ligeramente superior para X, y además el mayor volumen acumulativo intruido, lo que coincide con la hipótesis anterior.

La Moda indica que el radio en el que existe mayor cantidad de poros se encuentra cerca de los 32A, independientemente del tiempo de almacenamiento.

La Mediana del volumen intruido se encuentra en la medida X en el valor de radio de poro más alto, aunque siempre muy cerca de los resultados de las otras dos medidas (Y y Z).

Para profundizar más en la distribución de la población de poros, en la Tabla 35 (ver pag. 225), aparecen los volúmenes de mercurio que se introducen a cada intervalo

de radio.

El análisis de los primeros intervalos ayuda a comprender la variación de porosidad, puesto que los valores de mercurio son mayores para la medida X, seguida de la Z y luego la Y. Esta diferencia es más marcada en el intervalo entre 500.000 y 99.000A. A partir de aquí, las medidas tienden a igualarse hasta alcanzar los 32A de radio de poro.

Por tanto puede concretarse que:

- La diferencia de porosidad entre las medidas son pequeños y se encuentran sobre todo en la zona de macroporo alto, siendo los valores de mercurio intruido mayores para X, seguido de Z y por último Y, que carece de porosidad a este nivel.

En la Figura 55 (ver pag. 227), se representa la función dv/dp frente al radio de poro.

Tabla 34: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato puro, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

7S Fosfato dicálcico dihidratado		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		1.8009	1.845	1.8779
Densidad real (g/cc)		2,3140	2,2203	2,2859
Volumen total intruido (cc/g)		0,1004	0,0922	0,0981
Area superficial total (m ² /g)		2,5423	2,539	2,6903
Media	Volumen intruido (cc/g)	$7,793 \cdot 10^{-2}$ ($7,899 \cdot 10^2$ A)	$7,240 \cdot 10^{-2}$ ($7,259 \cdot 10^2$ A)	$7,653 \cdot 10^{-2}$ ($7,290 \cdot 10^2$ A)
	Area superficial total (m ² /g)	$7,294 \cdot 10^{-1}$ ($7,899 \cdot 10^2$ A)	$7,499 \cdot 10^{-1}$ ($7,259 \cdot 10^2$ A)	$7,638 \cdot 10^{-1}$ ($7,290 \cdot 10^2$ A)
	Fracción de n° de poro	$2,000 \cdot 10^{-4}$ ($7,899 \cdot 10^2$ A)	$3,066 \cdot 10^{-4}$ ($7,259 \cdot 10^2$ A)	$2,797 \cdot 10^{-4}$ ($7,290 \cdot 10^2$ A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	$1,873 \cdot 10^{-4}$ ($3,247 \cdot 10$ A)	$1,273 \cdot 10^{-4}$ ($3,244 \cdot 10$ A)	$1,617 \cdot 10^{-4}$ ($3,25 \cdot 10$ A)
	Area superficial total (m ² /g)	$3,890 \cdot 10^{-2}$ ($3,247 \cdot 10$ A)	$2,812 \cdot 10^{-2}$ ($3,244 \cdot 10$ A)	$3,534 \cdot 10^{-2}$ ($3,25 \cdot 10$ A)
	Fracción de n° de poro	$9,183 \cdot 10^{-1}$ ($3,247 \cdot 10$ A)	$8,489 \cdot 10^{-1}$ ($3,244 \cdot 10$ A)	$8,664 \cdot 10^{-1}$ ($3,25 \cdot 10$ A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	$5,020 \cdot 10^{-2}$ ($2,009 \cdot 10^3$ A)	$4,608 \cdot 10^{-2}$ ($1,953 \cdot 10^3$ A)	$4,903 \cdot 10^{-2}$ ($1,943 \cdot 10^3$ A)
	Area superficial total (m ² /g)	$1,271 (3,031 \cdot 10^2$ A)	$1,269 (2,889 \cdot 10^2$ A)	$1,345$ ($2,750 \cdot 10^2$ A)
	Fracción de n° de poro	1 ($3,247 \cdot 10$ A)	1 ($3,244 \cdot 10$ A)	1 ($3,25 \cdot 10$ A)
° Porosidad		18,16	17,01	18,42

Tabla 35: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de fosfato dicálcico puro, a velocidad lenta de compresión, para los tres tiempos.

Radio de poro 7S (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10°... 500.001	0,0007	0	0,0007
500.000 ... 99.001	0,0058	0	0,0015
99.000 ... 50.001	0	0,0008	0,0009
50.001... 9.001	0,0008	0	0,0009
9.001... 5.001	0,0014	0,0016	0,0017
9.001... 901	0,064	0,0635	0,0644
900... 501	0,0136	0,0133	0,0127
500... 101	0,0134	0,0109	0,0137
100... 51	0	0,0014	0,0008
50 ... 32	0,0007	0,0008	0,0009

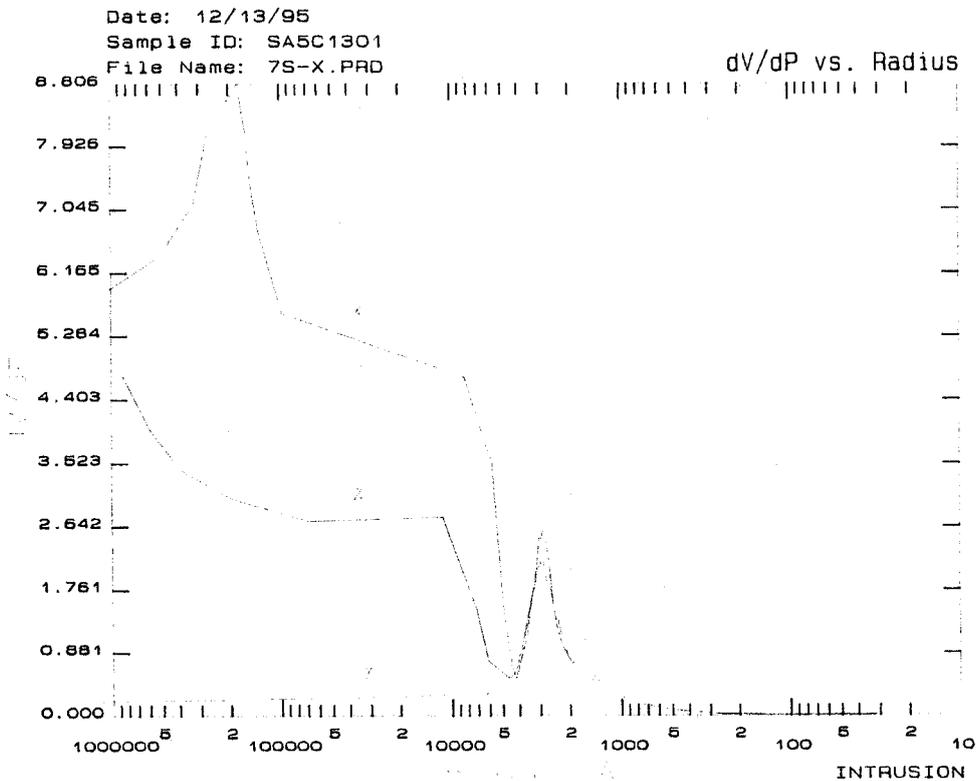


Figura 55: Representación de la función dV/dp frente al radio de poro, para el lote de comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato puro elaborado a velocidad lenta (7S), medido a tiempo 0 (gráfico X), 3 semanas (gráfico Y) y 3 meses (gráfico Z).

Análisis del lote 7F

El lote de comprimidos elaborados a partir de fosfato dicálcico dihidratado puro a una velocidad de compresión de 156 mm/s, presentan valores de porosidad constantes a lo largo del período de almacenamiento.

Los valores referentes al área superficial, aunque muy parecidos, muestran un valor algo más alto en la medida X, lo que indicaría que posee mayor población de poros de menor radio (Tabla 36, ver pag. 230).

Esto mismo se deduce tras estudiar los datos de la media de radio de poro, puesto que es X quien tiene los valores más bajos, seguido de Z y luego Y. Los datos de la Moda indican que el valor de radio cercano a los 32A, es el que posee mayor número de poros.

Analizando la Tabla 37 (ver pag. 230) puede verse que en el primer y segundo intervalo de radio de poro, que llega hasta un valor de 99.000A, es X quien presenta el mayor valor de volumen intruido, al contrario de lo que se suponía a partir del análisis de los datos anteriores. Los intervalos siguientes hasta un valor de 500A, es Y quien presenta valores más destacados. Los valores de radio incluidos dentro de la denominación mesoporo (hasta los 32A), se igualan o son ligeramente superiores para X. El análisis global de estos resultados sí se correlaciona con la idea anteriormente propuesta. Los valores en la zona inferior de radio de poro son los responsables del aumento del valor del área superficial para X, seguido de Y y por último Z.

- Los valores de la porosidad en el lote de comprimidos 7F, son constantes independientemente del tiempo de almacenamiento empleado. Existe una pequeña variación en la distribución de la población de poros, que aunque puede dar lugar a variaciones en el resto de los parámetros, no afecta en modo alguno a la porosidad total.

Tabla 36: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato puro, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

7F Fosfato dicálcico dihidratado		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		1.9071	1.9085	1.9168
Densidad real (g/cc)		1.6031	2.2978	2.3237
Volumen total intruido (cc/g)		0.0914	0.0919	0.0931
Area superficial total (m ² g)		2.7687	2.3524	2.5649
Media	Volumen intruido (cc g)	7.374.10 ⁻² (6.595.10 ² A)	7.281.10 ⁻² (7.815.10 ² A)	7.322.10 ⁻² (7.252.10 ² A)
	Area superficial total (m ² g)	8.070.10 ⁻¹ (6.595.10 ² A)	7.085.10 ⁻¹ (7.815.10 ² A)	7.440.10 ⁻¹ (7.252.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	4.421.10 ⁻⁴ (6.505.10 ² A)	1.837.10 ⁻⁴ (7.815.10 ² A)	2.931.10 ⁻⁴ (7.252.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc g)	1.056.10 ⁻⁴ (3.236.10 A)	1.156.10 ⁻⁴ (3.253.10 A)	9.811.10 ⁻⁵ (3.241.10 A)
	Area superficial total (m ² g)	2.484.10 ⁻² (3.236.10 A)	2.518.10 ⁻² (3.253.10 A)	2.210.10 ⁻² (3.241.10 A)
	Fracción de n° de poro	7.686.10 ⁻¹ (3.236.10 A)	8.609.10 ⁻² (3.253.10 A)	8.075.10 ⁻¹ (3.241.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc g)	4.579.10 ⁻² (1.858.10 ² A)	4.596.10 ⁻² (2.059.10 ² A)	4.664.10 ⁻² (1.968.10 ² A)
	Area superficial total (m ² g)	1.384 (2.129.10 ² A)	1.176 (2.890.10 ² A)	1.282 (2.732 .10 ² A)
	Fracción de n° de poro	1 (3.236.10 A)	1 (3.253.10 A)	1 (3.241.10 A)
% Porosidad		17,42	17,53	17,84

Tabla 37: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato puro, a velocidad rápida de compresión.

Radio de poro 7F (A)	Volumen intruido X (cc g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0.0017	0,0007	0,0009
500.000 .99.001	0.0024	0,0015	0,0007
99.000 ... 50.001	0.0007	0,0016	0
50.001... 9.001	0	0,0013	0,0008
9.001... 5.001	0,0008	0,0015	0,0015
9.001... 901	0.0596	0.0608	0.0633
900... 501	0.0123	0.0131	0.0118
500... 101	0.0117	0,0098	0.0128
100... 51	0.0015	0,001	0.0007
50 ... 32	0,0007	0,0006	0.0006

Análisis comparativo entre los lotes 7S y 7F

Comparando los comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato puro elaborados a diferentes velocidades de compresión, se ve que presentan un porcentaje de porosidad similar.

Los datos del área superficial son ligeramente menores para el lote 7S, lo que indica que este lote tiene mayor población de poros de alto radio. Esto mismo se deduce a partir de los valores de la media del radio de poro, ya que es mayor para 7S y además presentan un volumen de mercurio acumulativo intruido superior.

Los datos de la Media de radio de poro se acercan en los dos casos al valor de radio de poro de 32A.

En la Tabla 38 (ver pag. 232), se aprecia cómo en los primeros intervalos de radio propuestos, el mayor volumen de mercurio que se introduce, corresponde a la medida del lote 7S y esto mismo se repite en la zona intermedia de radio de poro. Los intervalos inferiores (100-50A) muestran un efecto inverso, lo que explicaría el valor algo más bajo de área superficial del lote 7S frente al 7F.

Por tanto:

- La velocidad de compresión no influye tanto en la porosidad total como en la distribución de la población de poros en el comprimido.
- Existe un ligero aumento de la población de macroporos de alto radio para el lote elaborado a velocidad lenta.

Tabla 38: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato puro, a velocidad lenta y rápida de compresión.

Radio de poro (A)	Vol. intruido 7S (cc/g)	Vol. intruido 7F (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0007	0,0017
500.000 ... 99.001	0,0058	0,0024
99.000 ... 50.001	0	0,0007
50.001... 9.001	0,0008	0
9.001... 5.001	0,0014	0,0008
9.001... 901	0,064	0,0596
900... 501	0,0136	0,0123
500... 101	0,0134	0,0117
100... 51	0	0,0015
50 ... 32	0,0007	0,0007

Análisis del lote 7MS

Este lote de comprimidos contiene un 20% de Maltrin® QDM 500, por lo que sus valores de densidad, tanto aparente como real disminuyen con respecto al lote elaborado con fosfato dicálcico dihidrato puro. Dentro de este lote, estos valores se mantienen constantes durante el almacenamiento a H.R. y temperatura al que se somete.

Los valores de porcentaje de porosidad varían con el tiempo de almacenamiento, aumentando durante el primer período para luego volver a descender un poco. Los valores del área superficial de las muestras aumentan progresivamente en las tres medidas. Con esto puede decirse que durante las 3 semanas de almacenamiento la porosidad se incrementa para macroporos de bajo radio. Tras los 3 meses la porosidad disminuye poco, afectando a radios de mayor tamaño de poro a la vez que debe aumentar el número de poros pequeños en los que se introduzca el mercurio. La media del radio de poro, aunque presenta pocas variaciones, tiene el valor mayor para la medida X, lo que indica que presenta mayor población de poros de mayor radio o bien menor de poros pequeños. La Mediana pueden aclarar un poco esta idea, puesto que los valores de la mitad del volumen que se introduce, corresponden al mismo radio de poro (mayor volumen se tiene que introducir en el mismo intervalo de radio de poro).

El volumen de mercurio intruido en los macroporos de alto radio que aparecen en la Tabla 40 (ver pag. 234), muestran la misma secuencia que la porosidad ($Y \geq Z > X$). En el resto de los intervalos (desde 50.000 hasta 32A) los valores más altos son para Z, salvo en el intervalo 5.000-900A donde Y es mayor, y en el último intervalo, donde las tres medidas se igualan. Por tanto:

- La porosidad varía con el tiempo de almacenamiento, aumentando en el primer período por el incremento de macroporos de alto o medio radio, para luego establecerse o disminuir muy poco en la medida realizada a los 3 meses.

Tabla 39: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

7 MS Fosfato d.-Maltrin(80/20)		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		1,7282	1,7446	1,7281
Densidad real (g/cc)		2,0231	2,0623	2,0204
Volumen total intruido (cc/g)		0,0792	0,0905	0,0863
Area superficial total (m ² /g)		2,2907	2,6625	3,0166
Media	Volumen intruido (cc/g)	6.303.10 ⁻² (6.911.10 ² A)	7.210.10 ⁻² (6.795.10 ² A)	6.915.10 ⁻² (5.721.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	5.846.10 ⁻¹ (6.911.10 ² A)	6.454.10 ⁻¹ (6.795.10 ² A)	6.743.10 ⁻¹ (5.721.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	5.231.10 ⁻¹ (6.911.10 ² A)	3.485.10 ⁻⁴ (6.795.10 ² A)	7.232.10 ⁻³ (5.721.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	9.424.10 ⁻⁵ (3.243.10 A)	4.141.10 ⁻⁴ (3.245.10 A)	1.019.10 ⁻¹ (3.249.10 A)
	Area superficial total (m ² /g)	2.139.10 ⁻² (3.243.10 A)	3.246.10 ⁻² (3.245.10 A)	2.502.10 ⁻² (3.249.10 A)
	Fracción de n° de poro	7.934.10 ⁻¹ (3.243.10 A)	8.185.10 ⁻¹ (3.245.10 A)	6.713.10 ⁻¹ (3.249.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	3.958.10 ⁻² (2.120.10 ³ A)	4.523.10 ⁻² (2.199.10 ³ A)	4.314.10 ⁻² (2.009.10 ³ A)
	Area superficial total (m ² /g)	1,145 (2.066.10 ² A)	1,331 (1.707.10 ² A)	1,508 (1.378.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	1 (3.243.10 A)	1 (3.245.10 A)	1 (3.249.10 A)
% Porosidad		13,68	15,78	14,91

Tabla 40: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

Radio de poro 7MS (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁵ ... 500.001	0	0,0007	0,0007
500.000 ... 99.001	0,0016	0,0008	0,0017
99.000 ... 50.001	0	0,0008	0
50.001... 9.001	0,0052	0,0045	0,0056
9.001... 5.001	0,0064	0,0094	0,0099
9.001... 901	0,0436	0,0487	0,0422
900... 501	0,0098	0,0113	0,0277
500... 101	0,0099	0,0118	0,0124
100... 51	0,0018	0,0016	0,0032
50 ... 32	0,0009	0,0009	0,0008

Análisis del lote 7MF

El lote de comprimidos elaborado a velocidad rápida, presenta un aumento en el porcentaje de porosidad tras las 3 primeras semanas de almacenamiento, y la medida a los 3 meses continúa aumentando ligeramente. Los datos del área superficial se mantienen en valores constantes lo que indicaría que el aumento en la porosidad de la medida Y se debe a la aparición de poros de gran tamaño (Tabla 41, ver pag. 236).

La mayor población de poros que aparece en un radio determinado, se encuentra cerca de los 32A, independientemente del tiempo de almacenamiento.

La Tabla 42 (ver pag. 236) muestra cómo los cuatro primeros intervalos de radio de poro presentan mayor volumen de mercurio para la medida Y, seguido de Z. A partir de este valor y hasta los 32A, los valores se igualan. Esto explica el aumento de porosidad en Y y los valores constantes de área superficial.

-Los valores del porcentaje de porosidad aumentan durante el primer periodo de almacenamiento para estabilizarse o disminuir un poco en la medida realizada a los 3 meses. Esta variación de porosidad se debe a variaciones en la población de macroporos de alto radio.

Los resultados se representan gráficamente en la figura 56 (ver pag. 237) que muestra el volumen de mercurio intruido a cada intervalo de presión frente al radio de poro, medidos a tiempo 0 (gráfica X), 3 semanas (gráfica Y) y 3 meses (gráfica Z).

Tabla 41: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato con Maltrin® QDM 500, a velocidad rápida de compresión, medidos a los 3 tiempos.

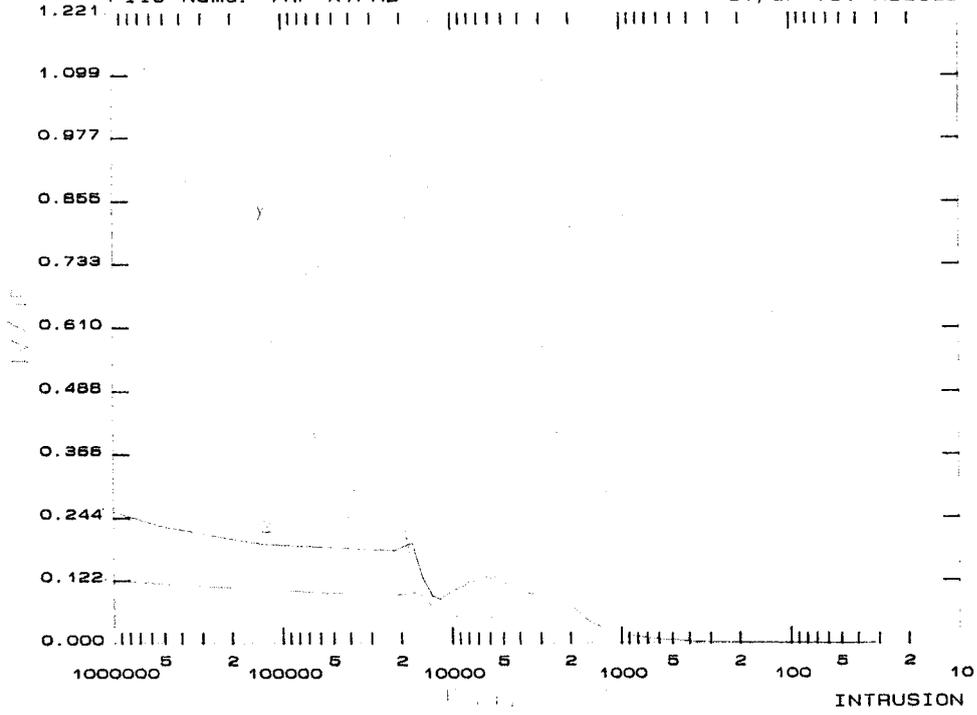
7 MF Fosfato d.-Maltrin (80/20)		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		1.7305	1.7517	1.7698
Densidad real (g/cc)		2.0452	2.0668	2.0906
Volumen total intruido (cc/g)		0.0792	0.0929	0.0893
Area superficial total (m ² /g)		2.6963	2.5362	2.6780
Media	Volumen intruido (cc/g)	6.422.10 ⁻² (5.874.10 ² A)	7.530.10 ⁻² (7.323.10 ² A)	7.179.10 ⁻² (6.68.10 ² A)
	Area superficial total (m ² /g)	6.830.10 ⁻¹ (5.874.10 ² A)	6.149.10 ⁻¹ (7.323.10 ² A)	6.262.10 ⁻¹ (6.668.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	5.996.10 ⁻⁴ (5.874.10 ² A)	7.053.10 ⁻⁴ (7.323.10 ² A)	5.105.10 ⁻⁴ (6.668.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	1.109.10 ⁻⁴ (3.251.10 A)	1.075.10 ⁻⁴ (3.256.10 A)	1.293.10 ⁻⁴ (3.242.10 A)
	Area superficial total (m ² /g)	2.638.10 ⁻² (3.251.10 A)	2.422.10 ⁻² (3.256.10 A)	3.161.10 ⁻² (3.242.10 A)
	Fracción de n° de poro	7.551.10 ⁻¹ (3.251.10 A)	8.038.10 ⁻¹ (3.256.10 A)	7.320.10 ⁻¹ (3.242.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	3.960.10 ⁻² (1.898.10 ³ A)	4.643.10 ⁻² (2.463.10 ³ A)	4.650.10 ⁻² (2.186.10 ³ A)
	Area superficial total (m ² /g)	1,348 (1.354.10 ² A)	1,286 (1.741.10 ² A)	1,339 (1.743.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	1 (3.251.10 A)	1 (3.256.10 A)	1 (3.242.10 A)
% Porosidad		13,70	16,27	15,80

Tabla 42: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato con Maltrin® QDM 500, a velocidad rápida de compresión, medidos a los 3 tiempos.

Radio de poro 7MF (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0	0,0015	0,0008
500.000 ... 99.001	0,0015	0,0034	0,0016
99.000 ... 50.001	0,0009	0,0015	0
50.001... 9.001	0,004	0,0062	0,0063
9.001... 5.001	0,005	0,0103	0,0118
9.001... 901	0,0438	0,0469	0,0457
900... 501	0,0099	0,0097	0,0091
500... 101	0,0106	0,0102	0,0108
100... 51	0,0027	0,0023	0,0024
50 ... 32	0,0008	0,0009	0,0008

Date: 11/23/95
Sample ID: 7MF-X
File Name: 7MF-X.PRD

dV/dP vs. Radius



Análisis comparativo entre los lotes 7MS y 7MF

Los lotes de comprimidos 7MS y 7MF presentan un porcentaje de porosidad idéntico, lo mismo que el valor de las densidades y del volumen total intruido. Los datos de área superficial difieren un poco, alcanzando valores más altos para el lote 7MF, lo que indicaría que existe una pequeña diferencia en la distribución de la población de poros y que este lote tiene más poros de pequeño radio.

Esto lo confirma los resultados que se recogen en la Tabla 43 que muestra cómo en los primeros intervalos de radio de poro (hasta 50.000A) y en lo últimos (desde 500 hasta 50A) el lote 7MF presentan mayor cantidad de volumen de mercurio intruido, y en la zona media de radio de poro, es el lote 7MS el que predomina. Esto explica que exista para un mismo valor de porosidad total una diferencial en el valor del área superficial a favor del lote 7MF.

- Los comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato con un 20% de Maltrin® QDM 500 muestran una porosidad constante independiente de la velocidad de compresión empleada en la elaboración de los mismos. Las pequeñas variaciones que pueden darse en la distribución de la población, pueden considerarse despreciables.

Tabla 43: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta y rápida de compresión, medidos a tiempo 0.

Radio de poro (A)	Vol. intruido 7MS (cc/g)	Vol. intruido 7MF (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0	0
500.000 ... 99.001	0,0016	0,0015
99.000 ... 50.001	0	0,0009
50.001... 9.001	0,0052	0,004
9.001... 5.001	0,0064	0,005
9.001... 901	0,00436	0,0438
900... 501	0,0098	0,0099
500... 101	0,0099	0,0106
100... 51	0,0018	0,0027
50 ... 32	0,0009	0,0008

Análisis del lote 7M40S

Los lotes 7M40 se elaboran a partir de una mezcla de fosfato dicálcico dihidrato con un 40% de Maltrin® QDM 500. Los comprimidos realizados con esta mezcla y empleando una velocidad de compresión lenta (7M40S), muestran variaciones en el porcentaje de porosidad, aumentando durante el primer período de almacenamiento y volviendo a bajar durante el segundo (Tabla 41, ver pag. 242). Los valores de densidades, tanto relativas como absolutas se mantienen constantes, mientras que el área superficial sigue la misma secuencia, primero aumenta para bajar en la medida realizada a los 3 meses, aunque de una forma más brusca, alcanzando niveles inferiores que la medida X. Esto puede hacer pensar que existe una redistribución que afecta de alguna manera al total o la mayoría de la población de poros del comprimido. Los valores de la media de radio de poro aumentan con el tiempo de almacenamiento, esto indica que Z presenta mayor población de poros medios o grandes que X, explicando así la variación de los datos del área superficial.

En la Tabla 45 (ver pag. 242) se ve con claridad cómo en los intervalos de macroporo alto, la medida Y es la que presenta más volumen de mercurio intruido, que explica el aumento del valor de su porosidad sin afectar de una forma importante al área superficial. El grupo de intervalos desde 50.000 hasta 100A tienen valores parecidos de volumen intruido entre las tres medidas, aunque Y sigue siendo algo superior, seguido de Z y por último X. Cuando los valores de radio alcanzan los dos últimos intervalos (desde 100 hasta 32A) las medidas son mucho menores para Z, explicando así el descenso del área superficial. A partir de estos datos, se puede resumir que los valores del porcentaje de porosidad varían con el tiempo de almacenamiento y durante el primer período aumenta la población general de poros, aunque no de forma significativa los de menor radio (100-32 A). Durante el segundo período de almacenamiento vuelve a bajar la porosidad de Z, afectando sobre todo a los macroporos de alto radio y a los mesoporos.

Tabla 44: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión, medidos a los 3 tiempos.

7M40S Fosfato -Maltrin(60/40)		X (t = 0)	Y (t = 3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		1,6136	1,6198	1,5781
Densidad real (g/cc)		1,8234	1,8863	1,7854
Volumen total intruido (cc/g)		0,0738	0,0951	0,0740
Area superficial total (m ² g)		3,1924	3,8778	2,7216
Media	Volumen intruido (cc/g)	6.036.10 ⁻² (4.626.10 ² A)	7,799.10 ⁻² (4.907.10 ² A)	5,934.10 ⁻² (5,425.10 ² A)
	Area superficial total (m ² g)	4,857.10 ⁻¹ (4.626.10 ² A)	6,195.10 ⁻¹ (4.907.10 ² A)	4,914.10 ⁻¹ (5,425.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	1.608.10 ⁻³ (4.626.10 ² A)	1,138.10 ⁻³ (4.907.10 ² A)	8.48.10 ⁻⁴ (5,425.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	1.370.10 ⁻⁴ (4.729.10 A)	5,839.10 ⁻³ (3.239.10 ² A)	1,283.10 ⁻⁴ (3.253.10 A)
	Area superficial total (m ² g)	2.907.10 ⁻² (3.257.10 A)	1,264.10 ⁻¹ (3.239.10 ² A)	3,012.10 ⁻² (3.253.10 A)
	Fracción de n° de poro	4.515.10 ⁻¹ (3.257.10 A)	4,641.10 ⁻¹ (3.239.10 ² A)	7,718.10 ⁻¹ (3.253.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	3,69210 ⁻² (2,837.10 ³ A)	4,757.10 ⁻² (2,922.10 ³ A)	3,709.10 ⁻² (2,653.10 ³ A)
	Area superficial total (m ² g)	1,596 8,128.10 A)	1,939 (8,808.10 A)	1,316 (1,124.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	5,485.10 ⁻¹ (4,729.10 A)	5,359.10 ⁻¹ (4,560.10 A)	1 (3,253.10 A)
° Porosidad		11,90	15,4	11,68

Tabla 45: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato con Maltrin® QDM 500, a velocidad rápida de compresión, medidos.

Radio de poro 7M40S (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc/g)
2.10 ⁵ ... 500.001	0,002	0,0028	0,0009
500.000 ... 99.001	0,0022	0,0038	0
99.000 ... 50.001	0,001	0,0017	0
50.001... 9.001	0,0093	0,0137	0,0106
9.001... 5.001	0,007	0,0118	0,0111
9.001... 901	0,0332	0,0357	0,0314
900... 501	0,0045	0,0076	0,0066
500... 101	0,009	0,0115	0,0109
100... 51	0,0034	0,0046	0,0029
50 ... 32	0,002	0,0019	0,0009

Análisis del lote 7M40F

El lote elaborado a velocidad de compresión rápida presenta también variaciones en el porcentaje de porosidad aumentando durante el primer período y de forma más suave durante el segundo (Tabla 46, pag.243). Los valores del área superficial también aumentan, para después de 3 meses de almacenamiento volver a bajar de una forma más pronunciada. Esto puede interpretarse como un aumento de la población de poros de medio o alto radio, durante las 3 semanas primeras de almacenamiento, y tras los 3 meses, se debe producir un aumento de los macroporos de alto radio y una disminución de los mesoporos, para que de esta forma pueda compensarse el aumento de porosidad con el descenso del área superficial.

En la Tabla 47 (ver pag. 243) se muestra cómo en los dos primeros intervalos, el mayor volumen intruido corresponde a Z, lo que explica el aumento de porosidad sin afectar al área superficial.

En los intervalos que van desde 50.000 hasta 5.000A, los valores son menores para X, siendo esto lo que produce la menor porosidad.

En los siguientes intervalos los valores del mercurio que se introducen en los poros se igualan, aunque en los intervalos del mesoporo, la medida para Z es algo inferior, causando el descenso del área superficial. Los resultados que se pueden deducir son:

- El almacenamiento produce un ligero aumento en el porcentaje de porosidad.
- No existe una marcada redistribución de la población. El aumento de porosidad se debe fundamentalmente a los macroporos de radio medio en el primer período de almacenamiento, y a los macroporos de gran tamaño en el segundo período.

La Figura 57 (ver pag. 245) representa la función dv/dp frente al radio de poro a tiempo 0 (gráfica X), 3 semanas (gráfica Y) y 3 meses (gráfica Z).

Tabla 46: Resultado del estudio de porosidad de comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato con Maltrin® QDM 500, a velocidad rápida de compresión, medidos a los 3 tiempos.

7 M40F Fosfato-Maltrin (60/40)		X (t = 0)	Y (t=3semanas)	Z (t = 3 meses)
Densidad aparente (g/cc)		1,6174	1,5896	1,616
Densidad real (g/cc)		1,8293	1,8438	1,8708
Volumen total intruido (cc/g)		0,0809	0,0882	0,0925
Area superficial total (m ² g)		3,4554	3,8338	2,6687
Media	Volumen intruido (cc/g)	6,649.10 ⁻² (4,683.10 ² A)	7,301.10 ⁻² (4,663.10 ² A)	7,706.10 ⁻² (6,930.10 ² A)
	Area superficial total (m ² g)	5,754.10 ⁻¹ (4,683.10 ² A)	6,068.10 ⁻¹ (4,663.10 ² A)	4,757.10 ⁻¹ (6,930.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	8,911.10 ⁻⁴ (4,683.10 ² A)	1,036.10 ⁻³ (4,663.10 ² A)	6,221.10 ⁻⁴ (6,930.10 ² A)
Moda	Volumen intruido (cc/g)	1,160.10 ⁻³ (3,244.10 A)	1,342.10 ⁻⁴ (3,241.10 A)	1,226.10 ⁻⁴ (3,244.10 A)
	Area superficial total (m ² g)	3,079.10 ⁻² (3,244.10 A)	3,660.10 ⁻² (3,241.10 A)	2,262.10 ⁻² (3,244.10 A)
	Fracción de n° de poro	5,263.10 ⁻¹ (3,244.10 A)	4,643.10 ⁻¹ (3,241.10 A)	5,630.10 ⁻¹ (3,244.10 A)
Mediana	Volumen intruido (cc/g)	4,045.10 ⁻² (2,800.10 ³ A)	4,412.10 ⁻² (3,137.10 ³ A)	4,623.10 ⁻² (3,729.10 ³ A)
	Area superficial total (m ² g)	1,728 (8,587.10 A)	1,917 (7,121.10 A)	1,334 (1,008.10 ² A)
	Fracción de n° de poro	1 (3,244.10 A)	5,357.10 ⁻¹ (4,219.10 A)	1 (3,244.10 A)
° Porosidad		12,63	14,02	14,95

Tabla 47: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato con Maltrin® QDM 500, a velocidad rápida de compresión, medidos a los 3 tiempos.

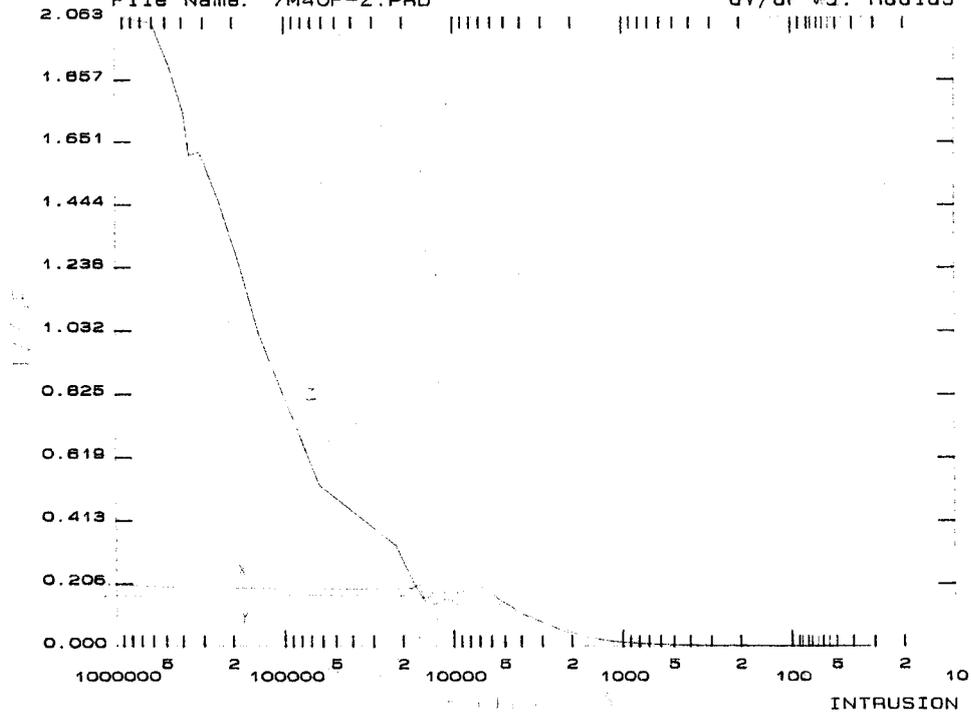
Radio de poro 7M40F (A)	Volumen intruido X (cc/g)	Volumen intruido Y (cc/g)	Volumen intruido Z (cc g)
2.10 ⁵ ... 500.001	0,0009	0,0009	0,0018
500.000 ... 99.001	0,0016	0	0,0057
99.000 ... 50.001	0,0009	0,0008	0,0009
50.001... 9.001	0,009	0,0109	0,0117
9.001... 5.001	0,0122	0,0184	0,0181
9.001... 901	0,0349	0,0344	0,035
900... 501	0,0067	0,0066	0,0068
500... 101	0,0096	0,0105	0,0086
100... 51	0,0038	0,004	0,0019
50 ... 32	0,0019	0,0027	0,002

Date: 02/21/96

Sample ID: SA622101

File Name: 7M40F-Z.PRD

dV/dP vs. Radius



Análisis comparativo entre los lotes 7M40S y 7M40F

Los lotes elaborados a diferente velocidad de compresión presentan valores de porosidad prácticamente iguales, siendo ligeramente superior para el lote 7M40F. Esto mismo ocurre con la medida del área superficial. Puede deducirse que esta variación se debe a los poros de medio o pequeño radio de poro. Los valores de la Media, Mediana y Moda del radio de poro, son iguales en los dos lotes.

Para estudiar mejor dónde se producen las variaciones en la población de poros, la Tabla 48 (ver pag. 248) muestra el volumen de mercurio que se introduce a cada intervalo de radio, lo que puede dar una idea de la diferencia en la cantidad de poros que tienen.

El los primeros intervalos hasta alcanzar un valor de 9.000A, los valores del mercurio que penetra, son mayores para el lote 7M40S, y a partir de este punto hasta los 100A, la situación se invierte. La fase final hasta alcanzar el radio de poro de 32A, los valores se igualan. Esto explica cómo el lote 7M40F presenta mayor área superficial que el lote 7M40S, cuando los valores de sus porosidades son iguales.

Por tanto se puede concretar que:

- El porcentaje de porosidad es independiente de la velocidad de compresión empleada en este trabajo. Existe una leve redistribución de la población que afecta a los macroporos de radio medio y grande.

Tabla 48: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro, en comprimidos de fosfato dicálcico dihidrato con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta y rápida de compresión, medido a tiempo 0.

Radio de poro (\AA)	Vol. intruido 7M40S (cc/g)	Vol. intruido 7M40F (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,002	0,0009
500.000 ... 99.001	0,0022	0,0016
99.000 ... 50.001	0,001	0,0009
50.001... 9.001	0,0093	0,009
9.001... 5.001	0,007	0,0122
9.001... 901	0,0332	0,0349
900... 501	0,0045	0,0067
500... 101	0,009	0,0096
100... 51	0,0034	0,0038
50 ... 32	0,002	0,0019

Análisis comparativo entre los lotes 7S, 7MS y 7M40S

En este apartado se pretende determinar las posibles variaciones que puede suponer la introducción de diferentes concentraciones de un excipiente (en nuestro caso Maltrin® QDM 500), en la porosidad y distribución de la población de poros, dentro del comprimido.

Los datos obtenidos de las Tablas 34, 39 y 44 (ver pags. 225, 234 y 242) respectivamente, muestran un descenso paulatino del porcentaje de porosidad a medida que aumenta la concentración del excipiente.

Los valores del área superficial siguen otra secuencia, primero desciende al añadir un 20% de Maltrin® QDM 500 y cuando el valor es del 40% aumenta muy por encima del producto puro.

A partir de esto datos se puede deducir que durante el primer periodo de almacenamiento, desciende el número de poros de gran tamaño y durante el segundo periodo aparecen mayor cantidad de poros de menor radio.

Los valores de la media de radio de poro disminuyen con el tiempo, lo que confirma la idea propuesta anteriormente. La Mediana indica que la población de poros se localiza principalmente en valores próximos al valor de 32A.

La Tabla 49 (ver pag. 250) recoge los valores del volumen intruido para los tres lotes de comprimidos. En los primeros intervalos hasta alcanzar un valor de radio de poro de 50.000A, el volumen de mercurio es mayor para 7S, seguido de 7M40S y por último 7MS.

En los intervalos desde 50.000 hasta 5.000A (macroporo bajo), es 7M40S quien tiene los valores de volumen de mercurio intruido más altos. Desde 5.000 hasta 100A, vuelve a ser 7S y a partir de este valor hasta 32A 7M40S.

- La adición del excipiente da lugar a una disminución en el porcentaje de porosidad, debido sobre todo a la desaparición de gran parte de los poros de mayor tamaño, mientras que aumenta la población alrededor de los más pequeños.

Tabla 49: Volumen de mercurio intruido a cada intervalo de radio de poro para los lotes de fosfato dicálcico dihidrato puro y con Maltrin® QDM 500, a velocidad lenta de compresión, medidos a tiempo 0.

Radio de poro (Å)	Vol. intruido 7S (cc/g)	Vol. intruido 7MS (cc/g)	Vol. Intruido 7M40S (cc/g)
2.10 ⁶ ... 500.001	0,0007	0	0,002
500.000 ... 99.001	0,0058	0,0016	0,0022
99.000 ... 50.001	0	0	0,001
50.001... 9.001	0,0008	0,0052	0,0093
9.001... 5.001	0,0014	0,0064	0,007
9.001... 901	0,064	0,00436	0,0332
900... 501	0,0136	0,0098	0,0045
500... 101	0,0134	0,0099	0,009
100... 51	0	0,0018	0,0034
50 ... 32	0,0007	0,0009	0,002

Efecto del almacenamiento.

Mientras el efecto del almacenamiento en las propiedades del comprimido (Haan 1990) ha sido ampliamente estudiado, el efecto sobre la porosidad, sólo se ha analizado desde el punto de vista de los cambios que se producen en las dimensiones del mismo (Mollan y Çelic 1995).

El problema que presenta la determinación de la porosidad por este método (cambios en las dimensiones del comprimido), es la falta de información sobre el tamaño y la distribución de los poros en el interior del comprimido. La porosidad que se calcula en base a las dimensiones del comprimido, requiere el valor de densidad real del polvo objeto de la compresión, normalmente realizado mediante picnómetro de Helio. La determinación de la densidad real por esta técnica puede implicar una serie de errores inherentes al pretratamiento de la muestra. Además, el proceso de compresión podría alterar el material de tal forma (cristalinidad...) que implicara una variación en la densidad, que debiera considerarse en el cálculo de la porosidad. La porosimetría de mercurio permite una determinación de la densidad real directa de los comprimidos, que además contemplaría todas las posibles modificaciones ocurridas durante la compresión y el almacenamiento.

En lo referente al porcentaje de porosidad que presentan los diferentes lotes de comprimidos que se estudian en este trabajo, puede decirse que no muestran una tendencia clara que haga pensar que se repite un mismo fenómeno para todos los lotes a lo largo del tiempo de almacenamiento.

Estos resultados pueden explicarse de acuerdo al distinto comportamiento que durante la compresión presentan los materiales en estudio. Así, mientras el cloruro sódico muestra un mecanismo de consolidación por deformación plástica (Down 1983), el fosfato dicálcico dihidrato presenta una extensiva fragmentación de las partículas durante la compresión (Muñoz-Ruiz 1993). Los restantes materiales (Muñoz-Ruiz 1995) presentan un mecanismo principalmente por deformación plástica, que se ve favorecido cuando se

mezcla con maltodextrina (Monedero 1996).

La mayoría de los lotes mantienen valores constantes de porosidad (5MS-F, 1S-F, 1M40S-F, 7S-F, 3MS), con ligeras variaciones que pueden considerarse poco importantes o inferiores al 1%. Esto se explica en el lote elaborado a partir de fosfato dicálcico puro, ya que presenta una escasa capacidad de recuperación elástica y no interacciona con el agua a bajas humedades relativas (Mollan y Çelic 1995). La escasa interacción con el agua y la ausencia de posibles deformaciones posteriores a la compresión, justifica el que los lotes anteriormente referidos mantengan sus porosidades aproximadamente constantes.

Los lotes de comprimidos 2MS-F (aceclofenaco con maltodextrina al 20% a velocidad de compresión lenta y rápida) sufren una clara disminución en la porosidad, principalmente tras 3 semanas de almacenamiento por desaparición de macroporos medio y altos. Debido a la naturaleza anisotrópica de la fuerza aplicada durante la realización de comprimidos por compresión uniaxial (Fukuoka 1986) y teniendo en cuenta la orientación preferente que sufre el cristal durante la compresión, aquellas caras que se encuentran perpendiculares al eje de compresión son las que sufren una deformación extensiva. Sin embargo, durante la compresión, las caras paralelas al eje de compresión, se deforman en menor medida, pero proporcionalmente a la axial. Esta proporcionalidad viene dada por el coeficiente de poisson (Carstensen 1980). La deformación axial se mantiene durante la etapa postcompresional, tendiendo a equilibrar la deformación de aquellas otras caras que sufren deformación u orientación preferente durante la compresión.

Este fenómeno explica el marcado descenso de la porosidad que se produce en los comprimidos de aceclofenaco, ya que esta deformación postcompresional (Maganti y Çelic 1993; Marshall y York 1993), reduce el volumen de huecos interparticulares en el seno del comprimido. Los valores obtenidos muestran que existe una disminución de aquellos poros que se encuentran en unos intervalos de macroporo de alto o medio radio, es decir existe una disminución de los huecos de tamaño entre 0,5 y 50% de tamaño de partícula (Tablas 5 y 7, pag. 128 y 137).

En el caso de las mezclas de cloruro sódico con Maltrin® QDM 500 al 20% (IMS-F), presentan un comportamiento diferente según la velocidad de compresión. Así, mientras que la deformación inducida para el IMS puede prolongarse produciendo un ligero descenso de la porosidad, para el lote IMF se produce el efecto opuesto. El peculiar comportamiento durante la compresión exhibido por el cloruro sódico (Down 1983) así como la viscoelasticidad de la maltodextrina, podrían justificar este efecto. No obstante, el grado de variación en la estructura de estos comprimidos es escaso.

El aumento del porcentaje de porosidad con el tiempo de almacenamiento se manifiesta en los lotes de fosfato dicálcico con maltodextrina. Este aumento de la porosidad parece que está relacionado con la maltodextrina (Mollan y Çelic 1995) existente en el comprimido. El aumento de porosidad se manifiesta en este caso con un cambio dimensional de los comprimidos, debido en primer lugar a la migración de Maltodextrina a la superficie externa del comprimido y en segundo lugar a la recuperación de este material después de la compresión (microfotografías 4, 5 y 6, pag. 107).

Efecto de la velocidad de compresión.

El efecto de la velocidad de compresión es más marcado sobre la distribución del tamaño de poro en el comprimido que sobre el porcentaje de porosidad total. Los resultados de este estudio confirman los recientemente obtenidos por Juppo (Juppo 1996a).

Es importante distinguir los valores obtenidos del porcentaje de porosidad con respecto a la distribución de los poros, ya que esto último es lo que puede predecir las propiedades mecánicas que presentan los comprimidos (Juppo 1996b).

El ácido ascórbico es el único material que sufre una variación del porcentaje de porosidad dependiendo de la velocidad de compresión empleada. Este comportamiento tiempo-dependiente (Robert y Rowe 1994) se manifiesta además por la diferencia entre los

valores de porosidad con el tiempo de almacenamiento.

El aumento de la velocidad se correlaciona en la mayoría de los lotes con un descenso del diámetro medio de radio de poro, salvo en algunos casos, donde permanecen constantes (7M40, 3M y 5M). Este parámetro indica que la población tiende hacia radios de poro menores.

Puede observarse que aquella población localizada en el intervalo de macroporo (1000 y 10.000Å), no varían o se desplazan hacia radios de poro superiores. En estos casos, el descenso de diámetro medio de radio de poro se explica por un aumento del volumen que se introduce en los mesoporos.

La velocidad de compresión no afecta en algunos casos a la distribución de la población de poros dentro del comprimido. Sin embargo, en general se produce un descenso marcado del radio medio de poro.

La compresión hasta porosidad teórica cero (según distancia entre punzones), da lugar a que pueda existir una contribución importante de los mesoporos en la porosidad total del comprimido. Este fenómeno no tiene lugar cuando la densificación del material se realiza a fuerzas de compresión bajas (Juppo 1996b).

Cuando se realizan comprimidos a velocidad teórica cero empleando velocidad de compresión lenta, la partícula dispone de mayor tiempo para deformarse. Esto repercutiría en una reducción de aquellos poros propios de la partícula, los cuales están englobados en el intervalo de poro correspondiente al mesoporo.

El efecto de la velocidad de compresión sobre el macroporo medio-bajo (50.000 - 500Å) es un reordenamiento interno por reducción del tamaño del espacio interparticular. Esta reducción además presenta un límite según la presión aplicada (Stanley-Wood 1980) lo cual justificaría el que no exista volumen intruido en un radio de 500Å.

En base a los distintos efectos anteriormente mencionados, el predominio de la contribución de mesoporo produce una disminución en el diámetro medio con la velocidad

de compresión.

Efecto de la concentración del excipiente.

Los lotes que se elaboran empleando la sustancia pura y ésta combinada con diferentes concentraciones crecientes de Maltrin® QDM 500, dan lugar a una variación en el porcentaje de porosidad total. Esta diferencia es más marcada entre los productos puros con respecto a los excipientes, que la que presentan estos últimos entre sí. Esta variación no tiene un signo determinado, ya que los productos que en este trabajo se han utilizado para estudiar este efecto, muestran un comportamiento simétrico (uno disminuye con la misma intensidad que el otro aumenta).

A partir de esto datos puede concretarse que el aumento de la concentración de Maltrin® QDM 500, produce una disminución de la influencia de las propiedades del principio activo en la estructura interna del comprimido. La Maltrin® QDM 500 parece que posee la capacidad de amortiguar el efecto que las características propias de la materia prima imponen a la hora de comprimirse. Gracias a su comportamiento plástico, y a una posible porosidad intrínseca de esta sustancia (Li y Peck 1990), puede explicarse el fenómeno de la siguiente forma:

El cloruro sódico por la morfología cúbica de sus cristales, presenta un empaquetamiento más adecuado tras la compresión (Down 1983), de ahí el bajo porcentaje de porosidad. Al añadirsele una sustancia plástica, esta capacidad de acoplamiento se ve alterada, dificultando un buen reordenamiento y por ello aumenta de la porosidad.

Por otra parte, el fosfato dicálcico dihidrato, muestra un descenso de la porosidad conforme aumenta la concentración de Maltrin® QDM 500. Al contrario de lo que ocurre con el cloruro sódico, esta sustancia presenta una morfología irregular, por lo que el empaquetamiento se ve más dificultado. Al añadirle un sustancia plástica, se mejora el

acoplamiento, reduciéndose el espacio entre las partículas y con ello la porosidad (Ilkka 1993).

En el lote donde aumenta el porcentaje de porosidad (cloruro sódico), sí se aprecia una marcada redistribución de la población en la que aumenta los valores de volumen intruido tanto en el mesoporo, debido a la porosidad intrínseca de la Maltrin® QDM 500, como en el macroporo alto, a la vez que el volumen que se introduce en el macroporo medio (1000A), se desplaza hacia valores mayores de radio de poro (10000A), por el descenso del acoplamiento entre los cristales que dá lugar a poros de mayor tamaño de radio.

El lote donde se produce un descenso del porcentaje de porosidad (fosfato dicálcico dihidrato), muestra una distribución de la población constante, apreciándose un ligero descenso del mesoporo alto (500A). Esto puede explicarse porque la porosidad intrínseca de la Maltrin® QDM 500 a este nivel, sea inferior a la del fosfato dicálcico puro, y como resultado de la mezcla se produce una situación intermedia.

CONCLUSIONES

Se han elaborado lotes de comprimidos de aceclofenaco, ácido ascórbico, teofilina, cloruro sódico y fosfato dicálcico dihidrato, con diferentes proporciones de maltodextrina Maltrin® QDM 500, a los que se ha realizado el estudio de la cristalinidad y microestructura, mediante las técnicas de difracción de rayos-X con ángulo rasante y porosimetría de intrusión de mercurio. Este estudio se realizó tanto para los comprimidos tras la compresión, así como, durante el almacenamiento bajo condiciones de temperatura (20°C) y humedad relativa (20%) constantes. Del presente estudio se extraen las siguientes conclusiones:

1. La compresión uniaxial con perfiles desplazamiento-tiempo de velocidad constante y movimiento de un sólo punzón hasta porosidad teórica cero del material, así como las distintas velocidades empleadas durante la compresión no afectan en modo alguno la estructura cristalina de los diferentes materiales.
2. El almacenamiento de los lotes de comprimidos en cámara climática con control de humedad y temperatura bajo las condiciones establecidas, no implica variaciones de la cristalinidad de las sustancias formuladas en los comprimidos.
3. De las sustancias estudiadas, únicamente los cristales de aceclofenaco presentaron tendencia a adoptar una orientación preferente durante la compresión. El cristal se orienta de acuerdo a una disposición preferente en la que los planos basales (001) se encuentran perpendiculares al eje de compresión. Este fenómeno se manifiesta en el difractograma por la mayor intensidad de los picos asociados a dichos planos. La orientación fue la misma en las caras superior e inferior del comprimido, independientemente de la asimetría del ciclo de compresión.
4. La desagregación de las mezclas de fosfato dicálcico dihidrato con

maltodextrina, propuesta al tener que aumentar el ángulo de incidencia de los rayos-X para detectar el fosfato dicálcico en la superficie del comprimido, se confirma mediante la microscopía electrónica de barrido utilizando el detector de retrodispersión (BSE).

5. La densidad real medida mediante la técnica de intrusión de mercurio coincidió para todos los materiales en estudio con aquella recogida en las bases de datos cristalográficas a partir del cálculo de las celdas unidad del cristal.
6. El análisis microestructural confirmó una recuperación postcompresional del comprimido en un intervalo entre el 3 y el 19% dependiendo de la naturaleza del material.
7. El almacenamiento bajo las condiciones de este estudio implicó un cambio más profundo en la distribución de la población de los poros que en el valor del porcentaje de porosidad total.
8. Las características morfológicas del cristal son las determinantes de la orientación preferente del mismo durante el proceso de compresión. En este estudio los prismas hexagonales que constituyen los cristales de aceclofenaco presentan una mayor recuperación postcompresional en aquellos planos paralelos al eje de compresión, inducida tras la orientación y consiguiente deformación preferente del cristal.

APÉNDICE

BIBLIOGRAFÍA

- Alderborn G. y Ahlneck C.; "Moisture adsorption and tableting. Part 3. Effect on tablet strength-post compaction storage time profiles"; *Int. J. Pharm.*, 73 (Jul 21), 249-258 (1991).
- Alvarez-Larena A., Piniella J., Carrasco E., Ginebreda A., Julia S. y Germain G.; "Crystal structure and spectroscopic study of 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenylacetoxycetic acid (Aceclofenac)"; *J. Crystallographic and Spectroscopic Reseach.*, 22 (3), 323-328 (1992).
- Allen T. "Particle size measurement"; *Chapman and Hall*, London, pag. 110-122 (1981).
- Aso Y., Yoshioka S. y Terao T.; "Effects of storage on the physicochemical properties and release characteristic of progesterone-loaded poly(*l*-lactide) microspheres"; *Int. J. Pharm.*, 93, 153-159 (1993).
- Bermúdez Polonio J.; "Métodos de difracción de rayos X, principios y aplicaciones"; *Ediciones Pirámide S.A.*, Madrid 1981.
- Besoain E.; "Mineralogía de arcillas de suelos"; San José, Costa Rica: IICA (1985).
- Carli R., Colombo L., Simoni L. y Bianchini R.; "The effect of compression on the capillary microstructure of tablets"; *J. Pharm. Pharmacol.*, 33, 129-135 (1981).
- Carstensen J.T. y Toure P.; "Compression cycles in tableting"; *Pow. Tech.*, 26, 199 - 204 (1980).
- De Boer A.H., Vromans H., Lerk C.F. y col.; "Studies on tableting properties of lactose. Part 3. Consolidation behavior of sieve fractions of crustalline alpha-lactose monohydrate"; *Pharm. Weekbl. Sci.*, 8 (Apr 25), 145-150 (1986).
- Duberg M. y Nyström C.; "Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volumen reduction mechanisms in powder compression"; *Powder Technol.*, 46, 67-75 (1986).
- Ewart A. Swinyard; "drogas respiratorias" en "Remington"; 17ª edición, página 1384-1385; *Ed. Panamericana* (1985).
- Fukuoka E., Makita M. y Yamamura S.; "Evaluation of Crystallite Orientation in Tablets

- by X-Ray Diffraction Methods"; *Chem. Pharm. Bull.*, 35 (4), 1564-1570 (1987).
- Gordon M.S., Rudraraju V.S., Rhie J.K. y Chowan Z.T.; "Effect of aging on the dissolution of wet granulated tablets containing super disintegrants"; *Int. J. Pharm.* 97 (Aug 15) 119 - 131 (1993).
 - Gregg S.J. y Sing K.S.W.; "Absorption, surface area and porosity"; *Academic Press*, London 1978.
 - Haan de P., Kroon C. y Sam A.P.; "Decomposition and stabilization of the tablet excipient calcium hydrogenphosphate dihydrate"; *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 16 (13), 2031-2055 (1990).
 - Harvey S.C.; "Sangre, líquidos, electrolitos y drogas hematológicas" en "Remington"; 17ª edición, página 1142; *Ed. Panamericana* (1985).
 - Hess H.; "Under the Microscope"; *Pharm. Tech. Inter.*, October, 19-53 (1978).
 - Huang H.P., Murthy K.S. y Ghebre-Sellassie I.; "Effect of the crystallization process and solid state storage on the physico-chemical properties of scale-up lots of CI-936"; *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 17 (17) 2291-2318 (1991).
 - Huang H.P., Murthy K.S. y Ghebre-Sellassie I.; "Effect of the crystallization process and solid state storage on the physico-chemical properties of scale-up lots of CI-936"; *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 17 (18) 2411-2438 (1991).
 - Huang T.C. "Surface and ultra-thin film characterization by grazing-incidence asymmetric bragg diffraction" *Advances in X-Ray Analysis*, Vol 33
 - Ilkkla J., Paronen P.; "Prediction of the compression behavior of powder mixtures by the Heckel equation"; *Int. J. Pharm.*, 94, 181-187 (1993).
 - Imagen Analysis for Philips XL Series Scanning Electron Microscopes. *Soft-Imaging Software*, Münster, pag. 18-38 (1991).
 - Järvinen M.J. y Juslin M.J.; " Comments on evaluation of force-displacement

measurement during one-side powder compaction in a die. The influence of friction with die wall and of the diameter of punches and dir on upper and lower punch pressure"; *Powder Technol.*, 28, 115 (1981).

- Juppo A.; "Relationship between breaking force and pore structure of lactose, glucose and mannitol tablets"; *Int. J. Pharm.*, 127, 95-102 (1996b).

- Juppo A.; "Porosity parameters of lactose, glucose and manitol tablets obtained by mercury porosimetry"; *Int. J. Pharm.*, 129, 1-12 (1996a).

- Juppo A. y Yliruusi J.; "Effect of amount of granulation liquid on total pore volumen and pore size distribution of lactose, glucose and manitol granules"; *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 40 (5), 299-309 (1994).

- Ketolainen J., Poso A. y Viitasaari V. y col.; "Changes in solid-state structure of cyclophosphamide monohydrate induced by mechanical treatment and storage"; *Pharm. Research*, 12 (2), 299-304 (1995).

- Knapczyk J.; "Excipient ability of chitosan for direct labeling"; *Int. J. Pharm*, 89 (Jan 1), 1-7 (1993).

- Laird W.E.; Particle Technology, Proc. Seminar, Indian Inst. Technol. Madras eds. Venkateswarlu and A. Prabdakdra Rao, pag. 67-82 (1971).

- Landin M., Martinez-Pacheco R., Gomez-Amoza J.L., Souto C. y Rowe R.C.; "Influence of microcrystalline cellulose source and batch variation on the tableting behavior and stability of prednisone formulations", *Int. J. Pharm.*, 91 (Apr 26), 143-149 (1993).

- Lausier J.M., Chiang C-W., Zompa H.A. y Rhodes C.T.; "Aging of tablets made with dibasic calcium phosfate dihydrate as matrix"; *J. Pharm. Sci.*, 66 (11), 1636-1638 (1977).

- Li L.C. y Peck G.E.; "The effect of moisture content on the compression properties of maltodextrins"; *J. Pharm. Pharmac.*, 42, 272-275 (1990).

- Li C.L. y Peck G.E.; "the effect of agglomeration methods on the micromeritic properties of a maltodextrin product, Maltrin 150TM"; *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 16 (9), 1491-

1503 (1990).

- Lin S.Y. y Hou S.J.: "Preparation and evaluation of direct compressible controlled-release salbutamol tablets with Eudragit and calcium phosphate"; *Acta. Pharm.* 42 (2), 99-108 (1992).

- Lin K. y Peck G.E.: "Characterization of talc samples from different sources"; *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 20 (19), 2993-3003 (1994).

- Lin S.Y.: "Effect of humidity on the formation and stability of acetaminophen- β -cyclodextrin inclusion complexes"; *Drug Dev.*, 16 (15), 2221-2242 (1990).

- Lowell S. y Shields J.E.: "Hysteresis, entrapment, and contact angle" en "Powder Surface Area and Porosity"; pags. 121-135; *Ed. Chapman and Hall.* 1983c.

- Lowell S. y Shields J.E.: "Interpretation of mercury porosimetry data" en "Powder Surface Area and Porosity"; pags. 102-103; *Ed. Chapman and Hall.* 1983b.

- Lowell S. y Shields J.E.: "Interpretation of mercury porosimetry data" en "Powder Surface Area and Porosity"; pags. 89 - 102; *Ed. Chapman and Hall.* 1983a.

- Lowell S. y Shields J.E.: "Interpretation of mercury porosimetry data" en "Powder Surface Area and Porosity"; pags. 119-120; *Ed. Chapman and Hall.* 1983d.

- Maganti L. y Çelic M.: "Compactions studies on pellets I. Uncoated pellets"; *Int J. Pharm.*, 95, 29-42 (1993).

- Marshall P.V. y York P.: "An investigation of the effect of the punch velocity on the compaction properties of ibuprofen"; *Pow. Tech.*, 74, 171-177 (1993).

- Matthews G.P., Lowther N. y Shott M.J.: "Crystallization of carbamazepine in tablets stored at elevated temperature"; *Int. J. Pharm.*, 50 (Mar), 111-115 (1989).

- Molokhia A.M., Al-Shora H.I. y Hammad A.A.: "Aging of tablets prepared by direct compression of bases with different moisture content"; *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 13 (9-11), 1933-1946 (1987).

- Mollan M. y Çelik M.: "The effects of humidity and storage time on the behavior of maltodextrins of direct compression"; *Int. J. Pharm.*, 114, 23-32 (1995).
- Monedero M.C., Muñoz-Ruiz A., Velasco M.V. y Jiménez-Castellanos M.R.: "Constant compression-decompression stress rate profiles to obtain rate dependence of maltodextrins for direct compression"; *Int. J. Pharm.*, 132, 183-188 (1996).
- Muñoz-Ruiz A., Monedero M.C., Velasco M.V. y Jiménez-Castellanos M.R.: "Physical and rheological properties of raw materials"; *S.T.P. Pharm. Sci.*, 3 (4), 307-312 (1993).
- Muñoz-Ruiz A., Jiménez-Castellanos M.R., Martín S., Charlez M y Cucala J: "Physical and compressional properties of aceclofenaco produced by changing the conditions of the drying process during the last step of drug synthesis"; *14th Pharmaceutical Technology Conference* (595-602), Barcelona, Spain 1995
- Muñoz-Ruiz A., Payán T., Muñoz N., Monedero M.C. y Jiménez-Castellanos M.R.: "Analysis of the physical characterization and the tabletability of calcium phosphate-based materials"; *Int. J. Pharm.*, 110, 37 - 45 (1994).
- Nakagawa H., Miyata T. y Sugimoto I.; "Effect of water of crystallization of berberine chloride on disintegration and dissolution behaviors of the tablets"; *J. Pharm. Soc. Jap. Yakugaku. Zasshi.*, 98 (Oct), 1305-1310 (1978).
- Nakawaka H., Fukuoka E. y Nakai Y.; "Preferred orientation of crystalline particles within tablets. 3. Change in degree of preferred orientation of aspirin crystal during compression"; *J. Pharm. Soc. Jap. Yakugaku. Zasshi.*, 99 (Sep.), 936-943 (1979).
- Nduele M., Ludwig A. y Van-Ooteghem M.; "Physicochemical properties of cassava starch storage at different conditions of temperature and humidity"; *STP. Pharm. Sci.*, 3, 362-368 (1993).
- Ondari O., Kean E. y Rhodes C.; "Comparative evaluation of several direct compression sugars II"; *Drug Devel.*, 14 (11), 1517-1527 (1988).
- Pandit J.K., Wahi A.K., Wahi S.P., Mishra B. y Tripathi M.K.; "Effect on aging on the dissolution rate of nalidixic acid tablets"; *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 20 (5) 889 - 899

(1994).

- Paronen P.: "Heckel plots as indicators of elastic properties of pharmaceuticals"; *Pharm. Tech.*, 1, 140-144 (1987).

- Parrot E., "Compression. Transmission of force" en "Pharmaceutical dosage forms: Tablets"; volumen 2, 172-178, *Ed. Marcel Dekker, Inc.*(1981).

- Parrot E.: "Comparative evaluation of new direct compression excipient. Soludex."; *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 15, 561-583 (1989).

- Quantachrome Corporation Porosimeters Instruction Manual, Syosset, N.Y. (1990).

- Riepma K.A., Vromans H., Zuurman K. y Lerk C.F.: "Effect of dry granulation on the consolidation and compaction of crystalline lactose"; *Int. J. Pharm.*, 97 (Aug 15) 29-38 (1993)

- Riippi M., Yliruusi J., Kiesvaara J. y Niskanen T.: "Effect of compression pressure and compression speed on the porosity of erythromycin acistrate tablets"; *Acta. Pharm. Fenn.*, 101 (4), 197-204 (1992).

- Ritthidej G.C., Chomto P., Pummangura S. y Menasveta P.: "Chitin and chitosan as disintegrants in paracetamol tablets"; *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 20 (13), 2109 -2134 (1994).

- Robert R.J. y Rowe R.C.: "The unit cell dimensions of (R S)- propanololhydrochloride A confirmatory study using data from powder X-ray diffraction"; *Int. J. Pharm.*, 109, 83-87 (1994).

- Sanchez E., Evora C.M. y Llabres M.: "Effect of humidity and packaging on the long-term aging of comercial sustained-release theophylline tablets"; *Int. J. Pharm.*, 83 (Jun 30), 59-63 (1992).

- Selkirk A.B. y Ganderton D.: "Influence of wet and dry granulation methods on the pore structure of lactose tablets"; *J. Pharm. Pharmacol.*, 22 (Dec Suppl) 86s-94s (1970b).

- Selkirk A.B. y Ganderton D.; "Investigation of the pore structure of tablets of sucrose and lactose by mercury porosimetry"; *J. Pharm. Pharmacol.*, 22 (Dec Suppl) 79s-85s (1970a).
- Stamm A. y Mathis C.; "Etude de la comprimabilité de différents excipients pour compression directe"; *R. Sci. Tech. Pharm.*, 5, Mai/Juin 1976.
- Down G.; "Localized particle fracture during compression of materials expected to undergo plastic deformation"; *Powder Technol.*, 35, 167-169 (1983).
- Stanley-Wood N., Johansson M.; "A porosity-compaction relationship from the compaction of fine powders"; *Acta Pharm. Technol.*, 215-217 (1980)
- Unckel H.; "Vorgänge beim pressen von metallpulvern"; Jahrgang Heft 7/8, Jan./Feb. (1943).
- Vanderveen E. y Vanderveen J.; "Vitaminas y otros nutrientes" en "Remington"; 17ª edición, página 1384-1385; *Ed. Panamericana* (1985).
- Velasco M.V., Muñoz-Ruiz A., Monedero M.C. y Jiménez-Castellanos.; "Flow studies on maltodextrins as directly compression vehicles"; *Drug. Dev.*, 21 (10) 1235-1243 (1995).
- York P.; "Particle slippage and rearrangement during compression of pharmaceutical powder" *J. Pharm. Pharmac.*, 30, 6-10 (1978).
- Zoglio M.A. y Carstensen J.T.; "Physical aspects of wet granulation. Part 3. Effect of wet granulation on granule porosity"; *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 9 (8) 1417-1434 (1983)

Como ya se ha comentado en la primera parte de este estudio, la orientación preferente del cristal puede modificar propiedades de los comprimidos, como la compresibilidad, velocidad de disolución, disgregación, resistencia a la rotura, etc. (Ketolainen, 1995) Esta orientación preferente del cristal depende en gran medida de la forma de la partícula, del tamaño y de la distribución de tamaño de las partículas que constituyen la muestra. A su vez, el tamaño de la partícula puede verse afectado por tratamientos mecánicos durante la fase de preparación industrial de la materia prima para la elaboración de las formas farmacéuticas.

Por tanto, a partir de los datos que se han obtenido se realiza a continuación una profundización en el efecto de la variación de la forma y el tamaño de las partículas de un mismo material, en las propiedades de esta materia prima y en las características de los comprimidos que a partir de él se obtienen.

Son muchos los trabajos que analizan el efecto de la variación de tamaño de partícula en las propiedades generales del comprimido, aunque son pocos los que analizan cómo los diferentes tratamientos a los que se somete la materia prima (molienda), afecta a la estructura interna del cristal, y si es así, cómo varían las características del material.

En este trabajo se realizan distintas moliendas para obtener partículas de diferentes tamaños, y se analiza cómo se ven afectadas las propiedades cristalográficas del material, las propiedades reológicas del polvo y de los comprimidos que se elaboran a partir de él.

CAPITULO II

ESTUDIO DEL EFECTO DE LA GRANULOMETRÍA Y
CRISTALINIDAD EN COMPRIMIDOS DE ACECLOFENACO.

INDICE CAPITULO II

Introducción.....	283
. Reducción del tamaño de partícula.....	285
. Mecanismos.....	285
. Mecanoquímica y activación mecánica.....	289
. Tratamiento mecánico de los sólidos.....	290
. Molinos y aparatos para la activación mecánica.....	293
. Efecto del tamaño de partícula sobre las propiedades de los comprimidos.....	295
Objetivos.....	301
Material y Métodos.....	305
. Material.....	307
. Métodos.....	307
. Preparación de la muestra.....	307
. Estudio del tamaño: morfología y textura.....	307
. Selección y caracterización.....	308
. Elaboración de comprimidos.....	310
. Ensayos de comprimidos.....	312
Resultados y Discusión.....	315
. Efecto de la molienda sobre las características de la partícula de Aceclofenaco.....	
. Efecto sobre el tamaño de la partícula.....	317
. Efecto sobre la forma de la partícula.....	327
. Análisis de los ciclos de compresión.....	339
. Estudio reológico.....	339
. Máquina de comprimir.....	345
. Coeficiente de lubricación.....	345
. Fuerza máxima de eyección.....	348
. Porcentaje de plasticidad.....	349

. Trabajo neto aparente.....	352
Heckel.....	353
. Propiedades de los comprimidos.....	359
. Ensayos de comprimidos.....	359
. Uniformidad de peso.....	361
. Resistencia a la rotura.....	362
. Espesor.....	363
. Friabilidad.....	363
. Disgregación.....	365
. Ensayo de Disolución.....	
Conclusiones.....	
Bibliografía.....	

INTRODUCCIÓN

Reducción de tamaño de partícula

Mecanismos .

Uno de los fenómenos que tienen lugar durante la elaboración de la mayoría de las formas farmacéuticas y concretamente en el caso que nos interesa en este estudio, que es durante la elaboración de comprimidos, es el proceso de molienda, en el que se produce una reducción del tamaño de partícula original.

Se denomina reducción de tamaño de partícula al proceso por el que determinadas unidades de mayor masa se transforman en otras de menor masa. Este fenómeno se lleva a cabo a través de un complejo mecanismo, por lo que actualmente no puede aplicarse una teoría capaz de explicar todo el proceso de una forma global.

Según Austin y Brame (1983), cuando sobre una partícula se acumulan tensiones, estas dan lugar a deformaciones que cuando superan un umbral producen roturas de uniones y como consecuencia una propagación de la grieta. La propagación de estas grietas se realizará hacia las zonas en las que existen mayor cantidad de irregularidades y se relaciona con la energía de deformación en regiones específicas de acuerdo a la teoría de Griffith (CITA). La tensión del material se concentra en los extremos de la grieta y el multiplicador de tensiones puede ser calculado por la ecuación desarrollada por Inglis:

$$\sigma_K = 1 + 2 \left(\frac{L}{2r} \right)$$

donde: σ_K es el multiplicador del valor medio de tensión en un material alrededor de la grieta, L es la longitud y r el radio de la grieta.

Este comportamiento no lo siguen todos los materiales de manera general, es decir, que aun a tensiones muy altas, hay materiales que son capaces de resistir la fractura. Este fenómeno se emplea para diferenciar o clasificar a los materiales en

función de la curva tensión-deformación. Según esto podemos hablar de *materiales elásticos y materiales plásticos*.

Se denominan materiales elásticos aquellos que al aplicárseles una determinada tensión dan lugar a una deformación, que cesa cuando deja de aplicársele la fuerza que la produjo, recuperando sus dimensiones iniciales. En estos materiales existe una relación lineal entre la intensidad de la presión que se aplica y la magnitud de la deformación a que da lugar, cuya pendiente se denomina módulo de Young (CITA). Este fenómeno se cumple hasta un valor límite que se denomina punto de fractura, a partir del cual se produce la fractura.

Por otra parte, el comportamiento que experimentan los denominados materiales plásticos resulta algo más complicado, ya que para presiones de pequeña magnitud se observan deformaciones de carácter elástico hasta un punto denominado límite de deformación elástica, por encima del cual se observa una deformación plástica, o sea, la deformación permanece, no se recupera la forma inicial una vez que cesa la aplicación de la tensión. En la magnitud de esta deformación también se alcanza un límite por encima del cual se produce la fractura de la partícula.

La mayor parte de los sólidos cristalinos presentan un comportamiento similar a los materiales elásticos con valores elevados para el módulo de Young. A este tipo de materiales se les denomina materiales quebradizos. No obstante, algunos sólidos cristalinos experimentan deformaciones plásticas apreciables (Duberg y Nyström, 1986) que son más acusadas cuanto mayor sea la simetría de su estructura cristalina. Es el caso del Cloruro sódico (Down, 1983) que cristaliza en el sistema cúbico y puede sufrir deformaciones plásticas apreciables.

Por otro lado, los materiales amorfos o microcristalinos suelen ser plásticos, por tanto, más fáciles de fragmentar ya que al aplicarse una fuerza sobre ellos, se produce una rotura parcial de enlaces que permite dislocaciones en su estructura. Los enlaces se restablecen en esta nueva disposición estructural. Materiales como el caucho, sustancias grasas como el ácido esteárico que se reblandecen al calentar o sustancias pegajosas como las gomas son todas ellas capaces de absorber una gran cantidad de

energía sin que se produzca la formación y propagación de grietas. Este tipo de material polimérico que resiste la fragmentación a temperatura ambiente puede enfriarse por debajo de la temperatura de transición vítrea (Ford y Timmins, 1989) de esta manera se facilita la trituración de los mismos al hacerlos más quebradizos.

En la reducción de tamaño de partícula, la dureza del material, es decir, la resistencia a la deformación local permanente (Vazquez y Romero, 1988), es un factor muy importante a tener en cuenta (Monedero y col., 1994) ya que en general, se puede afirmar que cuanto más duro sea el material más fácil resulta su reducción de tamaño de partícula.

En función del tamaño resultante del proceso de fragmentación, Jeannin y col. (1986) reconocen los siguientes términos:

Trituración primaria: fragmentos entre 25 mm y 6.3 mm

Trituración: fragmentos entre 6.3 mm y 500 μm

Molienda: fragmentos inferiores a 500 μm , y que también se denomina pulverización o molturación.

En general, el sistema empleado por la industria farmacéutica para la reducción del tamaño de partícula se englobaría dentro del término molienda. Cuando la partícula se somete a molienda y la fuerza que se ejerce sobre ella es superior a la fuerza de cohesión, las grietas, que son imperfecciones o discontinuidades de la estructura, dan lugar a la fractura. Esta fractura dará lugar a una hendidura y como consecuencia a una división de la partícula.

El proceso de molienda no es un tratamiento que deba ser pasado por alto en cualquier estudio de preformulación galénico, ya que de él depende tanto el tamaño de partícula como la distribución de tamaño del material y por tanto muchas de sus propiedades como son el flujo, la compresibilidad, la estabilidad, las propiedades de cesión etc.

Desde el punto de vista del gasto energético, la molienda se puede considerar una operación poco rentable ya que tan solo el 2% de la energía total empleada

repercute en la fragmentación de la partícula (Jeannin y col 1985). El resto se emplea en generar calor que se produce por el roce de las partículas entre sí, de éstas con las paredes del molino, entre las distintas partes del molino, así como en deformación plástica de las partículas que no se fracturan.

Como ya se ha comentado anteriormente, la fractura de una partícula supone su transformación en una serie de fragmentos de menor tamaño, donde las dimensiones de los fragmentos de mayor tamaño dependen del mecanismo a través del cual se realiza la pulverización, de la naturaleza del material y de la intensidad de la fuerza aplicada. Sin embargo, las dimensiones de los fragmentos menores dependen fundamentalmente de la naturaleza del material y en menor medida del mecanismo de pulverización. Durante la molienda pueden coexistir los siguientes mecanismos básicos: compresión, impacto, roce o desgaste y corte. Según el tipo de partículas puede estar indicado uno u otro mecanismo, así para partículas fibrosas se recomienda el corte mientras que para materiales quebradizos puede recurrirse a la compresión o el impacto.

Durante el proceso de molienda se va observando una reducción progresiva del tamaño de partícula, existiendo para cada producto un límite inferior de tamaño medio de partícula que no es posible sobrepasar aunque se prolongue el funcionamiento del equipo (Barnet y Sims, 1983). Además, existe una variación en la distribución del tamaño en el lecho de polvo (Pérez-Rodríguez, 1988) que pasa por una primera fase en la que se produce un paso de distribución unimodal del producto a bimodal, es decir una reducción de partículas de mayor tamaño. A continuación se recupera la distribución unimodal al verse afectadas las partículas de menor tamaño. Por último se produce una distribución cada vez más estrecha al homogeneizarse el tamaño de las partículas fragmentadas (Souto Pardo, 1997).

Otro aspecto importante es el cambio en la forma de las partículas. Los sistemas que operan por compresión o impacto dan lugar a partículas angulosas, mientras que los que funcionan por roce o desgaste originan partículas más esféricas. (Parrot, 1970)

Mecanoquímica y Activación mecánica

Cada vez está tomando más importancia en la industria el empleo de sólidos de alta dispersión y uno de los métodos más eficaces para conseguirlos es a través de la desintegración mecánica. El empleo de estas aplicaciones técnicas conllevan un estudio profundo de la mecanoquímica y de la activación mecánica.

El proceso de molienda implica una rotura de las partículas por efecto de las fuerzas de contacto, creando un campo de tensiones que cuando alcanza un determinado nivel, la partícula tiende a ser deformada inelásticamente o romperse. Esta tensión, deformación y fractura da lugar a defectos adicionales que dependen de la naturaleza y concentración del material, temperatura y equilibrio de tensiones (CITA). Para que la tensión que apliquemos suponga un trabajo de deformación, debe superar el límite elástico del sólido, ya que si es más pequeña, sólo producirá deformación elástica. Por tanto, la energía que se aplique debe sobrepasar un valor umbral que debe ser conocido y que depende del material.

~~CITA, 1983~~
(Jeanmari et al., 199)

A medida que se reduce el tamaño de la partícula, estas tienden a ser más homogéneas y se reduce el número y tamaño de las grietas. El aumento del nivel de concentración de energía dentro del sólido tensionado produce otras deformaciones inelásticas.

En todos los casos la acumulación de defectos ocurre dentro del sólido si la fuerza de impacto excede el límite elástico. En un estado tensionado un defecto en la estructura ocurre más fácilmente cuanto más baja es la energía específica del defecto. Así, la concentración de defectos de baja energía específica es mayor que la de alta. El límite elástico de la deformación del sólido se supera si el umbral de la concentración de energía se alcanza al menos en un micro volumen. En el caso de que existan defectos, como por ejemplo microgrietas en las partículas tensionadas o en la superficie

del sólido, el umbral se alcanza más fácilmente.

La concentración de energía crítica (E_{Σ}) puede definirse como la resistencia frente a cambios estructurales inducidos mecánicamente. La concentración de las dislocaciones, el tamaño de partícula de los cristalitas primarios, la superficie específica externa y la amortización son importantes para caracterizar el proceso antes y después de tensionar el sólido. Los valores calculados teóricamente de la concentración de energía crítica muestran una buena correlación con la dureza del sólido independientemente de su naturaleza (Heegn, 1978). Un valor de 1 N/mm^2 de resistencia frente a cambios estructurales corresponde a una concentración de energía por volumen de 1 J/cm^3 . El producto por la densidad nos da los valores relacionados con la masa. Existe una relación entre la tensión crítica p_E^* , teóricamente calculada, de transición entre deformación elástica y cambios estructurales inelásticos, y la resistencia frente a cambios estructurales. El comportamiento del material frente a la tensión mecánica puede ser estimado teóricamente conocidos los datos del material.

La tensión crítica se calcula mediante la siguiente ecuación.

$$p_E^* = \sqrt{2E_{\Sigma}E}$$

donde E es el módulo de Young.

Tratamiento mecánico de los sólidos

El tratamiento mecánico al que se someten los sólidos puede definirse en función de dos rasgos. Uno de ellos es que este tratamiento puede ser continuo o periódico, es decir que la reactividad cambie en función del campo de tensiones que se aplique sobre el sólido, o bien que la tensión cambia sometiendo al sólido a una serie de impulsos muy energéticos. El otro de los rasgos es el lugar de aplicación, que por lo general suele ser los contactos entre las partículas de los sólidos y los extremos de poros o grietas. La existencia de estos puntos en los que aparecen temperaturas y

presiones altas son de especial interés ya, que puede dar lugar incluso a descomposición mecanoquímica y como consecuencia, a la aparición de productos diferentes que durante la descomposición térmica.

El tratamiento mecánico al que se someten los sólidos durante el proceso de molienda y que da lugar a la fragmentación y aparición de nuevas superficies, produce como consecuencia cambios importantes en la reactividad del sólido. También debe señalarse que durante este tratamiento mecánico se producen defectos, lo que puede ser una de las principales causas de cambios en la reactividad de los sólidos. Estos defectos se forman en situación de no equilibrio, es decir, en estados metaestables. Para la producción de estados metaestables, puede decirse que el método de elección es la deformación plástica.

En función de diferentes factores, la metaestabilidad puede clasificarse como composicional, estructural y morfológica. Uno de ellos es el incremento de energía libre durante el tratamiento del sólido, en relación con el término de entalpía y entropía. La energía almacenada durante este tratamiento puede ser medida a través de métodos calorimétricos, como por ejemplo la determinación del calor de disolución o bien mediante análisis térmico diferencial a través de la diferencia entre las entalpías de los sólidos activados y no activados. Los termogramas demuestran que la energía almacenada debido al tratamiento mecánico tiene dos efectos principales sobre las curvas de análisis térmico: el primero es un desplazamiento del pico exotérmico correspondiente a la transición de fase a temperatura más bajas, y el segundo es un cambio en la evolución de la línea base antes de la transición de fase.

Dependiendo del tipo de tratamiento, la relación entre estos dos efectos es diferente. Así, en las muestras de Fe_2O_3 cuando se comprimen a 4000 Kg/cm^2 , se modifica principalmente la temperatura de la transición entre fases, mientras que si se compara con la muestra sometida a un molino de bolas predomina el otro efecto (Imai y Senna, 1978, Senna, 1978). Resultados similares se obtuvieron con Perclorato amónico, cuando este se sometió a una compresión triaxial de 200 Kg/cm^2 . En este

caso se produjo un desplazamiento del pico exotérmico, que se corresponde con la transformación de la estructura rómbica a la forma cúbica, a temperaturas mayores. Sin embargo, el pico endotérmico que se corresponde con la descomposición térmica disminuyó en 20°C. A partir de estos ejemplos puede demostrarse que el análisis térmico puede ser capaz de determinar la energía almacenada y su proceso de liberación.

Otra de las manifestaciones importantes a que da lugar el tratamiento mecánico de los sólidos, es la reactividad de estos en medio líquido. La formación de defectos como dislocaciones, defectos puntuales y discontinuidades, y por tanto la disminución de enlaces, mejora notablemente la solubilidad. Como ejemplo el estudio realizado por Paudert y col. (1978), en el que se analiza cómo la reactividad de Fosfato tricálcico no puede ser explicada solamente en base al aumento del área superficial. Así se ha observado que existe una correlación entre el ancho medio de las líneas de rayos-X y la reactividad mientras que no existió correlación entre el área superficial y la reactividad, medida esta última como la cantidad disuelta en solución acuosa de citrato amónico. De la misma manera se comprobó la falta de correlación entre la conductividad iónica durante la activación mecánica y el estado de los fosfatos para ser endurecido. Esto llevó a la conclusión de que los defectos principales originados durante el tratamiento eran las dislocaciones, las cuales son responsables de la activación. Por consiguiente, el tratamiento debe realizarse en aparatos especiales denominados activadores mecánicos, que favorezcan la deformación plástica de los fosfatos, en lugar de en molinos convencionales.

Durante el tratamiento mecánico, en un primer momento, la energía aportada se emplea en la fragmentación de las partículas hasta que estas alcanzan un valor crítico. A partir de este punto, el efecto más marcado es la amorfización. Durante el tratamiento mecánico de los sólidos en aparatos con impulsos mecánicos de alta potencia se produce amorfización, principalmente por la formación de centros paramagnéticos.

Molinos y aparatos para la Activación mecánica

Para llevar a cabo la activación mecánica, se utilizan máquinas y aparatos que son diseñados y preparados para realizar la molienda. A menudo se considera que un buen molino es un buen activador mecánico sin embargo, no siempre ocurre así (Boldyrev, 1986) ya que un molino y un activador mecánico son concebidos para diferentes propósitos. Cuando se diseña un molino, se intenta que se alcance la máxima superficie del sólido en el menor tiempo y con el menor gasto de energía, mientras que son muy diferentes los problemas que se derivan cuando se diseñan activadores mecánicos. En estos, por la acción mecánica sobre la sustancia, debieran producirse, debido a la relajación del campo de tensiones, defectos que permitan facilitar la reactividad del sólido.

Si lo que se pretende es aumentar la reactividad, debe conocerse el mecanismo por el cual se produce, el tipo de defectos que favorecen esta reactividad y por último si estos pueden obtenerse por la acción mecánica de los aparatos.

Para la preparación de una sustancia en forma metaestable resultante de la acumulación de defectos en situación de no equilibrio, o la preparación de modificaciones polimórficas inestables bajo ciertas condiciones, el activador mecánico debiera ser una máquina que lleva a cabo deformación plástica de las partículas después de cargar el material y en las primeras etapas del tratamiento mecánico. Requisitos adicionales pueden incluir la relación entre la carga y el cizallamiento, el tiempo requerido para la producción del campo de tensiones y su relajación, etc. El diseño de una máquina que realice simultáneamente molienda, mezcla y activación mecánica es sumamente complicado, y si bien pueden no necesitarse diferentes equipos, sí, al menos diferentes condiciones de operación.

Pero sin duda en este trabajo se pretende, antes de una activación mecánica, una reducción del tamaño de partícula, ya que durante el tratamiento de molienda a

nivel industrial, lo que se busca es una reducción y homogeneización del tamaño de partícula, que ayude a los tratamientos posteriores para la elaboración de la forma farmacéutica. En función de las propiedades de la materia prima que se estudie y del producto final que se desee, pueden emplearse diversas técnicas de pulverización con diferentes tipos de molinos que aparecen clasificados en la siguiente tabla (CITA):

Desue
Euelan

Tabla 50

TIPO DE MOLINO	USO	TIPO DE MATERIAL	PRODUCTO	MATERIAL NO RECOMENDADO
Molino de chorro Desgaste e impacto	Molienda ultrafina	Materiales moderadamente duros	30 - 5 mm con intervalo estrecho	blandos, fibrosos
De bolas o rodillos Desgaste e impacto	Molienda fina	Materiales moderadamente duros	100 - 5 mm o menores	blandos, fibrosos
De martillos Impacto, algún desgaste	Molienda fina dependiendo de la luz de malla del tamiz	Materiales moderadamente abrasivos, secos, que bradizos o blandos	500 - 40 mm	materiales pegajosos, fibrosos o de bajo punto de fusión
De cuchillas Corte o cizalla y algún desgaste	Dispersión gruesa de polvos y reducción de granulados húmedos	Polvos secos, materiales fibrosos, granulados húmedos	Materiales fibrosos cortados, granulados de tamaño reducido	Materiales duros y abrasivos
De tamices Cizalla y desgaste	Dispersión y desagregado de polvos	Materiales pulverulentos y lotes pequeños de granulados	Polvo dispersado, distribución de partícula estrecha	Materiales duros y abrasivos
Tipo mortero Compresión y algún desgaste	Reducción de tamaño de lotes de pequeña escala	Materiales pulverulentos y lotes pequeños de granulados	polvo de tamaño reducido	Materiales pegajosos, fibrosos

Efecto del tamaño de partícula en las propiedades del comprimido

Uno de los aspectos a tener en cuenta en este apartado, es la influencia que puede ejercer el tamaño de las partículas en las características del material utilizado para la elaboración de los comprimidos, así como las propiedades de estos, tanto durante como después de la elaboración.

Han sido muchos los trabajos que se han realizado en este sentido. Así por ejemplo, Van der Watt (1987) estudia cómo el tiempo de mezclado y el tamaño de la celulosa microcristalina (Avicel) que se emplea en la elaboración de los comprimidos, puede dar lugar a variaciones en el tiempo de disgregación y en la resistencia a la rotura. A medida que aumenta el tamaño de las partículas de Avicel, decrece la resistencia a la rotura y aumenta el tiempo de disgregación. En este estudio, a medida que aumenta el tiempo de mezclado, el tiempo de disgregación disminuye muy considerablemente conforme disminuye el tamaño de la partícula. Otro factor que analiza es la resistencia a la rotura, que disminuye a medida que aumenta el tiempo de mezclado, siendo a su vez menor, conforme disminuye el tamaño de las partículas de Avicel.

Otros autores, como Nasipuri y col. (1982), realizan un estudio en el que preparan diferentes granulados a partir de paracetamol con distintas concentraciones de excipientes, y analizan el efecto del tamaño de los mismos para obtener comprimidos de peso prácticamente constante. A partir de estos datos, propone que el punto de máximo empaquetamiento, coincide con el punto de mínimo tamaño medio de partícula, en el que la variación de peso del comprimido es mínima.

Veesler y col (1992) también hacen un estudio sobre la influencia de la estructura y el tamaño de los agregados cristalinos en la compresión. Según estos autores, se admite que una amplia distribución de tamaño de partícula favorece una compresión en la que las partículas de menor tamaño quedan atrapadas entre los

huecos que se forman entre los de mayor tamaño. Además, cuando todas las partículas tienen aproximadamente el mismo tamaño, se observa que la compresión de partículas pequeñas normalmente da lugar a la formación de comprimidos más consistentes que aquellos obtenidos a partir de partículas de gran tamaño. Si existe polimorfismo, la capacidad de compresión de cada una de las diferentes formas en que puede presentarse la materia prima, puede ser diferente, debido al reordenamiento interno de las moléculas de la celda unidad del cristal. La fuerza aplicada a la muestra no se transmite de la misma forma y el desplazamiento de las moléculas se dificulta en mayor o menor medida, en función de la estructura cristalina. Los hábitos aciculares y tubulares dan lugar a malas propiedades de flujo y favorecen la orientación preferente del cristal. La capacidad de compresión depende de la estructura interna del cristal. (vid capítulo I)

Se dice que una sustancia posee orientaciones preferenciales o textura cuando tratándose de sustancias policristalinas contienen una porción más o menos significativa de cristalitos orientados selectivamente en una dirección específica (Bermudez Polonio, 1981). Este fenómeno se presenta frecuentemente en agregados policristalinos y tiene como consecuencia una exaltación de las características anisotrópicas del material, tendiendo a comportarse como si fuera un monocristal.

Atendiendo a la orientación selectiva de las texturas cristalográficas estas pueden clasificarse en los siguientes tipos (Peiser 1960):

- Orientación de un eje de zona (textura de fibra o de alambre). En estas sustancias existe una proporción mayoritaria de cristalitos que poseen un determinado eje de zona orientado paralelamente o casi paralelamente al eje de la fibra o alambre. Sin embargo los cristalitos se hallan idealmente dispuestos al azar en un plano perpendicular a la dirección del eje.

- Orientación de un plano. Esta textura se caracteriza por la existencia de una gran proporción de cristalitos que poseen un plano cristalográfico orientado

paralelamente a una superficie dada, aunque las distintas direcciones de los planos individuales considerados, están estadísticamente desorientados al azar respecto a dicha superficie.

- Orientación de un plano y de un eje de zona. Esta textura es típica de cintas o chapas metálicas laminadas. Los cristales del agregado policristalino se ordenan plásticamente bajo el estímulo mecánico del proceso de laminación, de tal forma que un plano determinado se coloca paralelamente a la superficie de la lámina y un eje de zona se orienta paralelamente a la dirección de laminación.

En su estudio, Veessler (1992) obtiene como resultado que cuanto mas ordenada sea la textura, más fácilmente se comprimirá el material. También mantiene que la mejora observada en la cohesión de las partículas, es más consecuencia de la modificación de la textura de la partícula que de la variación de tamaño.

Por otro lado, Nikolakakis y col (1988) analizan también el efecto de la forma y el tamaño de la partícula en el valor de la resistencia a la rotura del polvo. Mantienen que algunos materiales presentan de forma inherente, mayor resistencia a la rotura que otros, y, que en cualquier caso, este valor aumenta logarítmicamente con el aumento del diámetro de la partícula.

También ha sido estudiado por Vromans y col. (1985) el efecto del tamaño de partícula en la resistencia a la rotura de comprimidos de α -lactosa anhidra y monohidratada. Concluyen que el descenso del tamaño de partícula da lugar a un aumento de la resistencia a la rotura de los comprimidos para una determinada presión de compactación aplicada. La compresión de partículas pequeñas da lugar a comprimidos con mayor espesor, cuando se compara con otros elaborados a la misma presión pero a partir de partículas de mayor tamaño. Las diferencias observadas en las dimensiones de los comprimidos puede ser debida más a los cambios en la porosidad, que a las variaciones en la densidad del material.

Kassem y col. (1972) estudian la importancia del tamaño del granulado de lactosa en la elaboración de comprimidos y en sus propiedades físicas. Observan que a medida que desciende el tamaño del granulado, las variaciones de peso y friabilidad del comprimido disminuyen. En este estudio analizan que a medida que desciende el tamaño del granulado, el tiempo de disgregación aumenta y el valor del coeficiente de variación para tiempo de disgregación, desciende. Este aumento del tiempo de disgregación a medida que disminuye el tamaño de la partícula, lo explica por el aumento del llenado de los espacios muertos, es decir, por la disminución de espacios muertos que se producen cuando la compactación se realiza con partículas de mayor tamaño. Esto se demuestra por el aumento de la densidad del comprimido, debido a que se produce una mayor compactación y un aumento de la fuerza de unión entre los granulados, coincidiendo además con el incremento de los valores de resistencia a la rotura. Los comprimidos elaborados a partir de granulados de gran tamaño presentan unos valores de resistencia a la rotura mas bajos, debido a un mayor numero de huecos entre las partículas, disminuye el llenado de los huecos y por consiguiente desciende el peso así como el grado de compactación y unión entre los gránulos.

Eriksen y col. (1968) investigan sobre los efectos del tamaño de los granulados en las propiedades físicas de estos y en los comprimidos obtenidos a partir de los mismos. En el intervalo de tamaño de granulados estudiados, no se encuentra una relación directa entre el tamaño de los mismos y su volumen. Obtienen que el flujo y la friabilidad aumentan a medida que el tamaño desciende. Conforme disminuye el tamaño de los granulados, disminuye la variación de peso de los comprimidos. En este estudio no se encuentra una relación entre el tamaño del granulado y la resistencia a la rotura del comprimido.

Mckenna y col. (1982) analizan el efecto de la variación del tamaño de partícula en comprimidos elaborados a partir de lactosa, Sta.RX[®] 1500 y Avicel[®] PH 101. Mientras que el descenso del tamaño de partícula de lactosa y de Sta.RX[®]

1500 da lugar a comprimidos mas resistentes, la variación de tamaño de partícula de Avicel[®] parece que no afecta a esta propiedad. La ecuación de Heckel, a los diferentes tiempos de contacto, se usa para analizar el mecanismo predominante, y obtienen que es independiente de la fracción de tamaño de partícula. Además indican que existe una relación entre el ángulo de reposo e índice de Hausner indican una relación entre el índice de Hauner y la cohesión del lecho de polvo y la resistencia a la rotura de los comprimidos obtenidos a partir de él.

OBJETIVOS

Bueno → Uno de los problemas que plantea el Aceclofenaco es que el producto resultante de la síntesis que se realiza en la División de Materias Primas de Prodesfarma (ahora grupo Almirall-Prodesfarma) presenta, en general, una elevada variabilidad en cuanto al hábito cristalino, tamaño y forma de las partículas (Muñoz y col. 1995). Esta variabilidad y el hecho de que esta sustancia presente una pobre aptitud para formar comprimidos consistentes mediante la técnica de compresión directa, motivan el hecho de intentar modificar mediante operaciones unitarias el comportamiento de los productos obtenidos, al mismo tiempo que asegurar una menor variabilidad interlote de los mismos.

El proyecto pretende un estudio profundo de la caracterización de las partículas de Aceclofenaco y los procedimientos tecnológicos que pueden modificar sus propiedades. Dentro de esta estrategia se encuentra el presente trabajo, que constituye además un estudio interesante desde el punto de vista teórico, como se puso de manifiesto en el prefacio de esta primera parte de la memoria, ya que los cristales sufren una orientación preferente durante la compresión, lo cual puede relacionarse con su escasa aptitud para formar comprimidos cuando se realiza una compresión uniaxial.

Los objetivos del presente capítulo se concretan en:

1.- El estudio de la influencia del proceso de molienda en las características de las partículas obtenidas y en las propiedades de los comprimidos formulados a partir de las mismas.

2.- El desarrollo de una alternativa a la compactación seca realizada en el Laboratorio mediante un compactador de rodillos concéntricos, para conseguir un producto más homogéneo y de características tecnológicas mejoradas con respecto al obtenido originalmente, pero cuyas características biofarmacéuticas resultaron ser peores que las del material de partida.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

En la Tabla 51 aparecen recogidos: nombre, número de lote y distribuidor de cada uno de los materiales que se emplean en este apartado del trabajo.

Tabla 51

MATERIAL	NÚMERO DE LOTE	ORIGEN
Aceclofenaco	96147	Prodesfarma , Barcelona. España
Avicel PH 101	4311601	FMC, Bruselas, Bélgica
Estearato magnésico	8067201	Escuder, Barcelona. España

METODOS

Preparación de la muestra

En un primer momento se preparan trece muestras, pesando una cantidad determinada de Aceclofenaco y sometiéndolas a molienda en mortero de ágata RETSH (Haan, Alemania) durante 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 y 120 minutos respectivamente.

Estudio del tamaño, morfología y textura

El estudio de la morfología de la partícula se lleva a cabo con la ayuda de un microscopio electrónico Philips XL-30 (Philips, Holanda). Las muestras se preparan cubriéndolas de carbón por medio de un evaporador Edwards AUTO-306, con sistema de análisis de imagen (Soft-Imaging Software, Münster, Alemania).

Para el análisis del cristal se emplea un difractómetro de rayos X, SIEMENS D 5000 (Siemens, Alemania). La radiación empleada es CuK_α , la velocidad de giro del detector es de un grado por minuto y se emplea un monocromador de haz difractado de grafito.

También se realiza un análisis paralelo de rayos X en el que se utiliza la técnica de transmisión, con la ayuda de un Difractómetro SIEMENS D 5000 Dual (Siemens, Alemania) equipado con monocromador de haz incidente de LiF. Con la técnica de transmisión se evita el problema de desenfoque a los rayos X que presentan los compuestos orgánicos, por lo que la determinación de la posición de las difracciones puede realizarse con mayor precisión que en un difractómetro convencional.

Selección y Caracterización de lotes

Una vez realizados los ensayos de rayos X y el análisis de microscopio electrónico de todas las muestras a los diferentes tiempos de molienda, se opta por tomar cuatro de ellas como referencia de la tendencia general que adoptan las partículas en función del tiempo de molienda y que son 0 minutos, que se toma como medida de referencia, 1, 5 y 20 minutos. El criterio seguido para elegir estos lotes viene dado por el hecho de que cada uno de los tiempos se corresponde con un grupo de moliendas de características muy similares, aunque la razón de esta selección se analiza más a fondo en el apartado Resultados y Discusión (pag).

Tanto a las cuatro muestras como a los excipientes que se emplean posteriormente en la elaboración de los comprimidos, se les hacen las siguientes caracterizaciones:

Densidad del material.

Para la medida de la densidad se utiliza un picnómetro de gases usando Helio como gas inerte Stereopicnometer Quantachrome (Quantachrome, Florida, USA) pesando la muestra y calculando el volumen de polvo mediante la fórmula:

$$V_p = V_c + \left(\frac{V_A}{1 - \frac{P_2}{P_3}} \right)$$

donde P_2 es la presión después de presurizar la celda. P_3 presión después de añadir V_A . V_c como el volumen de la celda portamuestras, V_A el volumen añadido por recipiente interno y V_p el volumen de polvo.

Con el peso de la muestra y el volumen del polvo se obtiene la densidad real. De cada una de las muestras se realizan tres triplicados y se obtiene la media.

Ángulo de reposo estático.

Para la determinación de este parámetro se utiliza un embudo de 7.5 cm de diámetro superior y de 0.6 cm de diámetro inferior, que se coloca a 2 cm (H) de una superficie horizontal (según Real Farmacopea Europea 1ªEd.). Una vez añadido el polvo y dejándolo deslizar libremente a lo largo de la superficie del cono que forma el embudo, se mide el diámetro del montículo de polvo que se ha depositado en la superficie y, a partir de él, se obtiene el valor del radio (R). Con los valores de H y R se obtiene el ángulo de reposo aplicando la siguiente fórmula (Train 1958):

$$\text{Tan} = \frac{H}{R} = \arctan = \text{anguloreposo}$$

Ensayo de apelmazamiento o volumen aparente.

Para la realización de este ensayo se pesan 100 g de muestra y se depositan en una probeta. El volumen que ocupa se denomina V_o . Posteriormente se aplican diez sacudidas o golpes contra una superficie horizontal y el volumen que pasa a ocupar se denomina V_{10} . Esto mismo se repite aplicando quinientos golpes, y el

valor se denomina V_{500} . Esta operación se repite diez veces y se calculan los valores medios (Derise B., 1975).

El Índice de Hausner (I.H.) se calcula según la ecuación:

$$I.H. = V_{10} - V_{500}$$

y el Porcentaje de Compresibilidad (%C):

$$\%C = \left(\frac{V_{10} - V_{500}}{V_{500}} \right) 100$$

Porcentaje de Humedad.

Para este ensayo se emplea una balanza de precisión METTLER L116 (Mettler Toledo, Gremsfesa, Suiza) con precisión 1mg. Se utiliza un sistema de medida automático, programado de tal forma que la temperatura es de 105 °C. La diferencia de peso que sufre la muestra desde el inicio hasta el final de la medida, da idea del porcentaje de humedad, con respecto al peso húmedo, que tiene la muestra. Se considera que el producto no pierde más agua, cuando la diferencia de peso es inferior a 2 mg en 30 segundos.

Elaboración de comprimidos

Para la elaboración de comprimidos, en primer lugar se prepara la mezcla de principio activo (Aceclofenaco) con los excipientes (Avicel® y Estearato Magnésico) en la proporción establecida por el laboratorio suministrador y que es la que se emplea en la elaboración a escala industrial de los comprimidos de Aceclofenaco, obteniéndose un peso final teórico de 205 mg.

Se pesan los componentes para obtener una mezcla final de unos 20 g. Se introduce en un frasco de cristal topacio de unos 125 cc de capacidad y en que quedan libres aproximadamente dos tercios del total y se coloca en una mezcladora

asimétrica de doble cono RETSCH (Haan, Alemania) a 50 revoluciones por minuto y durante 20 minutos.

Una vez obtenida la mezcla de cada uno de los lotes de Aceclofenaco a diferentes tiempos de molienda, se realiza sobre cada una de ellas un nuevo estudio de caracterización, que incluye el análisis de la partícula mediante microscopía electrónica, la medida de la densidad del material, el ángulo de reposo, el ensayo de apelmazamiento y mediante microscopio electrónico, con las mismas técnicas que se emplean en el análisis de la materia prima aislada.

De cada una de las muestras se elaboran 5 lotes de comprimidos, cada uno de ellos a diferentes presiones de compactación: 25, 75, 125, 200 y 300 Mpa respectivamente. La nomenclatura establecida para cada uno de los diferentes lotes queda resumida en la Tabla 52.

Tabla 52

Presión aplicada/ tiempo molienda	0 minutos	1 minuto	5 minutos	20 minutos
25 M Pa	T00P025	T01P025	T05P025	T20P025
75 M Pa	T00P075	T01P075	T05P075	T20P075
125 M Pa	T00P125	T01P125	T05P125	T20P125
200 M Pa	T00P200	T01P200	T05P200	T20P200
300 M Pa	T00P300	T01P300	T05P300	T20P300

De cada uno de los lotes se realizan 5 ciclos de compresión obtenidos por alimentación manual mediante espátula, de una cantidad previamente pesada con una precisión de 1 mg. Estos comprimidos se elaboran en una máquina de comprimir excéntrica Bonals AMT 300 (Bonals, Barcelona) a una velocidad de 30 comprimidos por minuto e instrumentada con galgas extensiométricas HBM YL6 conectadas a amplificadores dinámicos (NEC Sannei, Tokio, Japón) y transductores de desplazamiento inductivo (HBM Darmstadt, Alemania)(Muñoz-Ruiz y col. 199).

Ensayos de comprimidos

Sobre cada uno de los lotes de comprimidos, se realizan una serie de ensayos según la normativa establecida por la *Real Farmacopea Europea 1ª Ed., 1997*.

Ensayo de uniformidad de peso.

Se realiza determinando el peso medio de 20 comprimidos escogidos al azar. Según esta Farmacopea, no más de dos unidades se pueden desviar del peso medio en un porcentaje de 7.5, y ninguno de ellos debe superar el doble de este valor. Para la realización de este ensayo se utiliza una balanza de precisión METTLER AE 50 (), con precisión de 0.1 mg.

Friabilidad.

Con este ensayo se pretende determinar bajo, determinadas condiciones, la friabilidad de los comprimidos, es decir, cómo se ve dañada su superficie o presentar señales de abrasión o de ruptura por el efecto de choque mecánico y roces. Para comprimidos de peso superior a 0.65 g se toman 10 comprimidos, se eliminan restos de polvo que puedan presentar en su superficie y se pesan con precisión. Se colocan los 10 comprimidos en un friabilómetro ERWEKA TA () durante 4 minutos, a una velocidad de 100 revoluciones por minuto. Posteriormente se vuelven a pesar calculándose la friabilidad expresada en tanto por ciento según la siguiente fórmula:

$$\%F = \left(\frac{P_i - P_f}{P_i} \right) 100$$

Espesor de comprimidos.

Este ensayo se realiza tomando 10 comprimidos y determinando su espesor con la ayuda de un micrómetro MITUTOYO MDC M293 (Mitutoyo, Tokio, Japón). con una precisión de 0.001 mm.

Resistencia a la Rotura.

La finalidad es medir la resistencia a la rotura de los comprimidos, medida como la fuerza necesaria para provocar su rotura o aplastamiento. Para el ensayo se utilizan 6 comprimidos, mediante el empleo de un durómetro SCHLEUNIGER-2E (Dr. K. Schjeuniger Co., Ginebra, Suiza).

Disgregación de comprimidos.

Mide mayor o menor aptitud de los comprimidos a disgregarse en un medio establecido durante un tiempo determinado. Se utiliza un aparato ERWEKA ZT3 (siguiendo el método propuesto por la Real Farmacopea Española 1ª Ed. 1997. En cada uno de los seis dispositivos de que consta el aparato, se introduce un comprimido. Como medio de disgregación se emplean 900 ml de HCl 0.1 N a 37°C. A partir de los datos que se obtienen de los seis comprimidos, se realiza una media que dará idea del tiempo de disgregación.

Disolución de los comprimidos.

En este ensayo se pretende determinar la velocidad con que se disuelve un determinado principio activo. La medida de la disolución del principio activo contenido en los comprimidos (6 comprimidos) en función del tiempo, se realizó en un aparato de disolución USP 23 tipo 2 (SBS a., Barcelona, España). Se

emplean dos medios de disolución, uno a pH 5.5 que se preparan con acetato sódico anhidro y ácido acético glacial y otro a pH 6.8 empleando tampón fosfato. El volumen total del medio es de 900 ml a una temperatura de 37°C. La velocidad de agitación de las celdilla es de 100 revoluciones por minuto y la toma de muestra se realiza mediante bomba peristáltica monocanal controlada por ordenador. Las medidas se realizan en espectrofotómetro Diodo-Array Hewlett-Packard 8452 A (y los resultados son recogidos mediante el programa de ordenador Hewlett-Packard).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Efecto de la molienda sobre las características de la partícula de Aceclofenaco.

Efecto sobre el tamaño de partícula.

En este apartado del trabajo nos dedicamos a estudiar el efecto de la molienda sobre las partículas de Aceclofenaco, teniendo en cuenta dos aspectos, la reducción del tamaño original de la partícula y la distribución global de este tamaño. La técnica que empleamos para este análisis, como ya se ha comentado en el apartado dedicado a material y métodos (pag 307), es el análisis de imagen realizado por un microscopio electrónico de barrido Philips XL-30 (Philips, Holanda) que permite hacer un análisis profundo sobre el tamaño de partícula.

El procedimiento para el estudio sigue los criterios establecidos por Allen (1981) según los cuales el análisis se debe hacer a partir de un promedio de seiscientas partículas. La ampliación del campo de imagen se elige en función de un criterio propuesto por Zingerman y col. (1992), según el cual las partículas de mayor tamaño deben ajustarse a casi la totalidad del alto del campo. Para ello es necesario tomar de uno a dos campos de imagen que estén a una ampliación tal que permitan obtenerse este número de partículas.

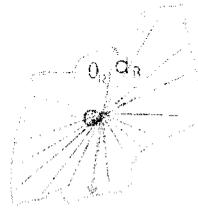
El análisis de la imagen obtenido a partir del microscopio electrónico y que en un principio sólo nos ofrece una visión bidimensional de la partícula, nos permite hacer una estimación del tamaño real de la misma. Esta estimación se lleva a cabo a partir del promedio de todos los datos sobre las dimensiones lineales. La medida de estas dimensiones debe seguir unas pautas establecidas y se realizan en función de una dirección fijada, de esta manera las medidas reflejan la distribución de tamaño de las proyecciones de las partículas sobre esta dirección. Los promedios de dichas dimensiones se denominan diámetros estadísticos.

Son varios los diámetros estadísticos medios con que se trabaja en el análisis de Imagen, cada uno de los cuales utiliza diferentes criterios de medida (Rumpf, 1983). Se clasifican como:

- Diámetro de Martin: es la medida de la longitud media de la proyección del

contorno de la partícula sobre la dirección fijada. A veces se define como la longitud de la bisectriz que divide la partícula en dos partes iguales (Voigt, 1982). Esta definición es sólo válida para aquellas partículas que presentan formas esféricas, elípticas, fibrosas, pero no necesariamente en partículas dendríticas o irregulares (British Standard, 1992). Además, existe el inconveniente de que puede dar lugar a error al confundirse con el diámetro de curvatura (Allen, 1981) como ocurre en el procedimiento de análisis de imagen del microscopio electrónico utilizado (Image Analysis, 1991). Para cada partícula el programa determina en primer lugar el centro de masas asumiendo que cada pixel tiene la misma densidad, es decir que las partículas son isotrópicas y una vez conocido el centro de masas se establecen los n radios que partiendo de este centro llegan al perímetro de la partícula (Figura 58). De esta manera se calcula el diámetro máximo, medio y mínimo de curvatura que, sin embargo, el programa denomina diámetro de Martin.

Figura 58



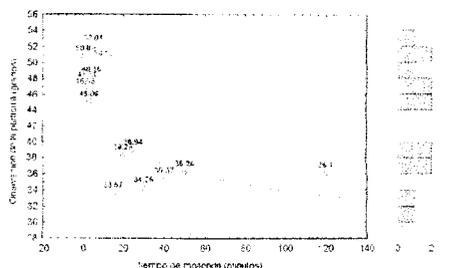
- Diámetro de Feret: es la distancia media entre pares de tangentes paralelas a dos lados opuestos de la partícula, que son a su vez paralelas a una dirección dada.
- Diámetro de rodadura: se define como la longitud media de la cuerda que pasa por el centro de gravedad de la partícula.
- Diámetro perímetro: es el diámetro de un círculo cuyo perímetro tiene igual longitud que el perímetro de la partícula.
- Diámetro equivalente de área proyectada: es el diámetro de un círculo de área igual al de la partícula vista normalmente a un plano en el cual la partícula reposa en su posición de máxima estabilidad.

Teniendo en cuenta el proceso de preparación de las muestras para su estudio

en microscopio, en el que las partículas se colocan de forma aleatoria, los valores obtenidos de los diámetros estadísticos medios son totalmente independiente de la orientación de las partículas (Allen, 1981). Cuando estas muestras sufren algún tipo de orientación preferencial debido a algún tratamiento previo, atracción electrostática, etc., los valores de los distintos diámetros equivalentes pueden verse modificados. Para poder medir la orientación de la partícula, se toman los ejes x e y del campo de imagen. Para cada partícula se determina en las dos direcciones la máxima distancia de la proyección del contorno sobre cada eje y la orientación de esta partícula en el campo de visión es el ángulo que forma con el eje x, la máxima distancia entre dos puntos del contorno de la partícula.

Se analiza cómo la reducción del tamaño del partícula por efecto de la molienda, puede afectar a la orientación de la misma, midiendo los grados del ángulo sobre el eje x. La Figura 59 recoge los diferentes valores del grado de orientación de las partículas con respecto a los diferentes tiempos de molienda a los que se somete.

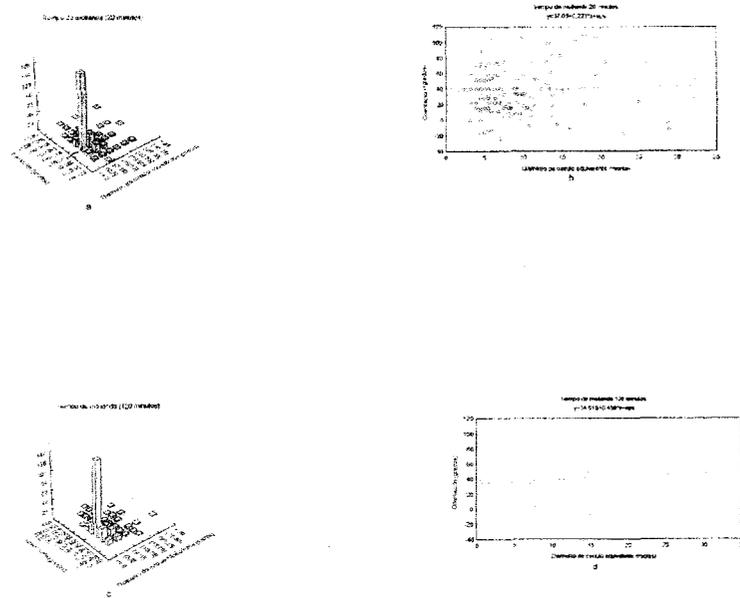
Figura 59



Los resultados muestran un comportamiento más o menos asintótico en cuanto a la disminución del ángulo de orientación en función del tiempo de molienda. Esta orientación puede deberse a una mayor carga electrostática en las partículas de menor tamaño procedente de la molienda (Ketolainen, 1995). Este fenómeno es debido a un mecanismo de formación de defectos a nivel superficial, sobre todo dislocaciones (Hüttenrauh, 1983, 1988) que rara vez se manifiesta a lo largo de todo el cristal (Elamin, 1994). Para comprobar este fenómeno se representa la orientación de las

partículas en función del tamaño, en forma de histograma tridimensional y también a través de una estimación de tendencia lineal, para un tiempo de molienda de 20 minutos (figuras 60a y 60b) y de 120 minutos (figuras 60c y 60d). Estas gráficas muestran cómo las partículas menores presentan una disminución del ángulo de orientación con respecto a aquellas de mayor tamaño. Por otra parte, como se muestra en los histogramas, este hecho se manifiesta con un claro predominio del número de partículas de menor tamaño con orientaciones comprendidas entre 20 y 40 grados.

Figura 60



Cuando se produce una reducción del tamaño de partícula, el diámetro medio de curvatura se calcula teniendo en cuenta la reducción de las n direcciones sobre las que reposa la partícula cuando se encuentra sobre el plano de máxima estabilidad, y de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$d_R = \frac{1}{\pi} \int_0^\pi R d\theta_R$$

donde R es cada uno de los radios de Martin o radios de curvatura y θ_R es el ángulo de cada uno de estos radios con respecto a la vertical.

Para contrastar este hecho, se estima la reducción de tamaño a través de este parámetro conjuntamente calculado con el diámetro equivalente de área proyectada o diámetro de círculo equivalente, que calcula de forma bidimensional esta reducción de tamaño. En las figuras 61 y 62 se representan las distribuciones de tamaño en base a estos dos tamaños en función del tiempo de molienda, observándose tendencias similares para ambos parámetros.

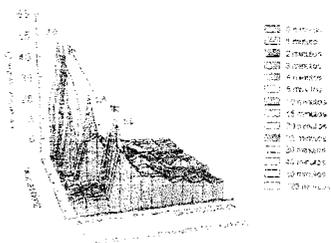


Figura 61

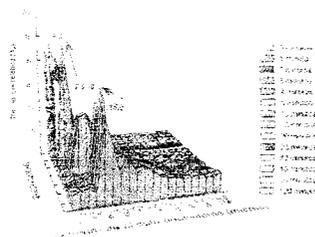


Figura 62

Según Moran (1944) los diámetros o radios medios de curvatura, por norma general, son menores a los calculados mediante otros procedimientos. Esto se puede ver en los valores obtenidos para el radio medio de curvatura (Fig. 61), que son inferiores a la mitad de los diámetros medios equivalentes de área proyectada (Fig. 62).

También se comprueba que estos últimos son a su vez menores que los de Feret, manteniéndose entre ellos una relación casi constante y siendo función de la forma (Steinheitz, 1946).

Los cambios producidos en el proceso de pulverización pasan en primer lugar por una disminución de tamaño de las partículas de mayor tamaño que se manifiesta por una reducción de las frecuencias relativas de partículas de radios de curvatura mayores de 5 μm (diámetros equivalentes mayores de 15 μm) y un aumento de la frecuencia para este tamaño. Este comportamiento, es decir, el predominio de la acción de la molienda sobre los tamaños mayores, ha sido ampliamente descrito (Irani y Calas, 1967) para materiales cerámicos de distinta naturaleza.

Los datos obtenidos de distribución de tamaño de partícula se representan normalmente como distribuciones normal, log-normal y con menos frecuencia las distribuciones de Gaudin-Schuhmann y Rosin-Rammler (Lachman y Lieberman, 1981; Barnett y Sims, 1983). Aunque los dos últimos ajustes mencionados suelen dar una idea aproximada de procesos de reducción de tamaño que tienen lugar durante el proceso de la molienda, distintos autores (Kinasevich y col., 1964; Barnett y Sims, 1983) no observan ventajas al aplicar estas ecuaciones que, si bien se aplican para un proceso que transcurre con una rotura por prensado de partículas groseras, no contempla un posterior desmenuzamiento de las partículas originadas (Muñoz-Ruiz y col., 1992).

El parámetro estadístico D_n del test no-paramétrico de Kolmogoroff-Smirnoff para estimar la bondad del ajuste (Gutiérrez, 1978) a una distribución teórica es calculado teniendo en cuenta las distribuciones experimentales acumulativas de tamaño de partícula del Aceclofenaco obtenido a los distintos tiempos de molienda.

$$D_n = \max |Fn(x) - F(x)|$$

donde: $F_n(x)$ = función de distribución muestral

$F(x)$ = función de distribución poblacional

Al variar esta diferencia con x , el estadístico considera la mayor de estas diferencias (al variar x).

El otro parámetro calculado para comprobar la bondad del ajuste es el χ^2 , de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\chi^2 = \sum_i^k \frac{(x_i - np_i)^2}{np_i}$$

donde: x_i = valor observado

np_i = valor calculado

En las Tablas 53 y 54 (pags. 324 y 325) se recogen los valores de distribución normal y log-normal para los radios de curvatura y los diámetros de área proyectada, respectivamente, así como los parámetros estadísticos indicativos de la bondad del ajuste a dichas funciones de distribución.

El primer hecho a destacar es que la distribución normal resulta más adecuada para describir la muestra de partículas en estudio, como lo demuestran las $p < 0.01$ para la mayoría de los tiempos de molienda. Aunque los ajustes antes mencionados (Gaudin-Schuhmann y Rosin-Rammler) permiten hacer una aproximación lineal, los datos se transforman a una escala reducida mediante funciones bilogarítmicas (Shirakura y col., 1991) que guarda poca relación con los resultados originales (Martin y Mills, 1977). Por otra parte, en estudios más recientes se pone de manifiesto que fármacos que se dosifican en cantidades muy pequeñas, para cumplir los requisitos de uniformidad de contenido de USP de formas de dosificación sólidas deben ajustarse a distribuciones unimodales de bajo coeficiente de variación las cuales pueden describirse bien mediante funciones de distribución normal (Yalkowsky y Bolton, 1990). Las transformaciones de todas las distribuciones unimodales que se caracterizan por un par de parámetros puede realizarse a través de la función de Johnson (Yu y Standish, 1990). Esta función, sin embargo, rinde múltiples parámetros de difícil interpretación.

Tabla 53 Ajuste del radio de curvatura a las distribuciones normal y log-normal

Tiempo	Distribución											
	Normal						Lognormal					
	Parámetros		Kolmogorof - Smirnof		Chic cuadrado		Parámetros		Kolmogorof - Smirnof		Chic cuadrado	
Media	D.E.	Dn	p	X ²	P	Media	D.E.	Dn	p	X ²	P	
0	9.25	6.13	0.167	<.01	291.7	0.0000	2.05	5.57	0.063	<.15	49.1	2e-7
1	8.68	7.77	0.181	<.01	75.8	0.0000	1.98	5.2	0.078	ns	6.5	0.0106
2	9.26	6.64	0.119	<.05	38.0	0.0000	2.05	17.7	0.059	ns	19.8	0.0001
3	8.58	4.75	0.130	<.01	195.6	0.0000	2.01	5	0.084	<.10	64.0	0.0000
4	6.44	4.52	0.157	<.01	157.3	0.0000	1.67	5.92	0.074	ns	33.7	0.000403
5	6.84	4.50	0.151	<.01	185.1	0.0000	1.73	6	0.062	ns	43.8	0.000016
10	6.87	3.79	0.103	<.10	57.5	0.0000	1.78	17.2	0.025	ns	5.6	0.8468
15	4.70	7.27	0.301	<.01	0	-	1.20	21.9	0.083	ns	-	-
20	2.59	2.44	0.256	<.01	111.2	0.0000	0.70	6.48	0.065	ns	8.6	0.0132
25	2.58	2.61	0.198	<.01	175.4	0.0000	0.70	6.25	0.098	<.05	16.6	0.0023
30	2.07	1.75	0.198	<.01	201.1	0.0000	0.50	6.16	0.112	<.05	37.5	0.0000
40	2.61	1.88	0.181	<.20	6.1	0.0463	0.76	6	0.055	ns	1.1	0.5518
50	2.51	2.23	0.198	<.01	407.5	0.0000	0.65	6.71	0.099	<.01	42.9	0.0000
120	2.27	1.97	0.188	<.01	136.6	0.0000	0.55	7.07	0.046	ns	12.6	0.0134

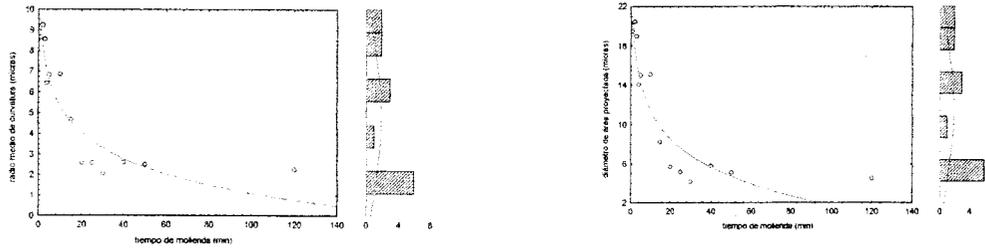
Tabla 54 Ajuste del diámetro de círculo equivalente a las distribuciones normal y log-normal

Tiempo	Distribución											
	Normal						Lognormal					
	Parámetros		kolmogorof Smirnof		Chic cuadrado		Parámetros		kolmogorof Smirnof		Chic cuadrado	
	Media	D.E.	Dn	P	X ²	P	Media	D.E.	Dn	p	X ²	P
0	2023	1242	0.166	<.01	2971	0.0000	286	53	56	ns	128	461
1	1954	1634	273	<.01	2199	0.0000	282	49	81	ns	83	39
2	2048	1390	170	<.01	909	0.0000	287	53	66	ns	66	340
3	1903	964	133	<.01	1794	0.0000	282	48	116	<.01	986	0
4	1407	909	181	<.01	2321	0.0000	248	54	0.074	ns	242	70
5	1504	949	166	<.01	2825	0.0000	254	55	77	<.10	345	10
10	1511	812	130	<.10	796	0.0000	258	49	55	ns	261	19
15	828	967	196	<.01	1814	0	184	64	19	ns		
20	571	520	238	<.01	6096	0.0000	147	66	139	<.01	1271	0
25	517	555	203	<.01	1635	0.0000	134	71	28	ns	42	3726
30	421	427	181	<.01	1462	0.0000	112	75	91	<.10	143	24
40	578	397	170	<.01	261	0	158	56	82	ns	5	4765
50	512	490	172	<.01	2327	0.0000	130	76	97	<.01	345	0.000000
120	454	424	165	<.01	1899	0.0000	121	73	53	ns	154	87

La molienda iniciales de 1 y 2 minutos no parece afectar significativamente el tamaño medio de partícula, sin embargo con respecto a la muestra sin moler muestran una mayor proporción de partículas de 5 μm , pudiéndose constatar este hecho por los coeficientes de curtosis (7.68 (0.25) para muestra sin tratamiento, 41.73 (0.37) para $t=1$ min. y 33.53 para $t=2$ min.). Estas partículas se originan a partir de la reducción de aquellas otras de mayor tamaño. En general esta tendencia se mantiene hasta que el tiempo se prolonga a 4 minutos, en este momento la moda de la distribución parece desplazarse a un tamaño alrededor de 3.5 μm (diámetros equivalentes mayores de 7.5 μm). No obstante, la fracción de 5 μm (diámetros equivalentes mayores de 15 μm) sigue constituyendo una proporción apreciable que parece empezar a disminuir drásticamente cuando se alcanzan los 10 minutos de tiempo de molienda. El ajuste de los tamaños de partícula a la distribución normal es buena hasta este tiempo, en el que comienza a producirse una transición de una distribución unimodal a bimodal que se corresponde con un ajuste más pobre a una distribución normal (Tabla 53) y que, como puede observarse gráficamente en las Figuras 61 y 62, dicha tendencia continúa para un tiempo de molienda de 15 minutos. Numéricamente puede observarse por las altas desviaciones estándar (7.27 μm y 9.67 μm) para este tiempo que se recoge en las Tablas 53 y 54.

Una vez superado este tiempo, se produce nuevamente un desplazamiento de la moda a un valor de unas 2 μm (diámetros equivalentes mayores de 5 μm). La fracción ligeramente mayor a este tamaño tiende a desaparecer para producir una distribución cada vez más estrecha al homogeneizarse el tamaño de las partículas fragmentadas. Este proceso sigue hasta que la eficacia del mismo está más próxima a su límite que se manifiesta por una tendencia claramente asintótica (Figura 63) de los valores medios y las medianas de la distribución de tamaños de partícula. Esta tendencia ha sido puesta de manifiesto por distintos autores (Kinasevich y col., 1964; Barnett y Sims, 1983; Shirakura y col., 1991). Los resultados demuestran una falta de ajuste a una distribución log-normal, este comportamiento de productos de molienda a distintos tiempos ya fue puesto de manifiesto por Irani y Calas, 1964.

Figura 63



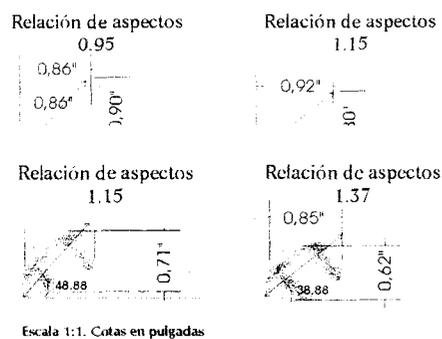
Efecto sobre la forma de las partículas

Para la correcta definición de la forma de una determinada partícula hace falta conocer las medidas tridimensionales de la misma, de la que no se dispone por microscopía electrónica. A veces se han hecho aproximaciones de medidas volumétricas por microscopía de barrido (Zingerman y col., 1992), consistentes en hacer iguales la altura y anchura de la partícula, aunque esta aproximación es bastante errónea para la mayoría de las formas posibles que presentan las partículas.

El primero de los parámetros que se utilizan para el estudio del efecto de la molienda sobre la morfología es la relación de aspecto, parámetro que se define como la relación entre la máxima distancia vertical entre dos puntos del contorno con respecto a la máxima distancia horizontal (Image Analysis, 1991). Este

supone que la longitud es mayor que la altura. No obstante a veces se mide a través de la relación de la mínima dimensión de un objeto a la máxima, considerando como tal la distancia entre tangentes a una dirección fijada, o lo que es lo mismo, diámetros de Feret o máximas proyecciones sobre ejes (Image Analysis, 1985; Zingerman, 1992). En los dos casos se observa cómo la relación de aspecto calculada por el sistema depende de la orientación de la partícula (Fig. 64). En general se obtienen funciones trigonométricas de la relación de aspectos con la orientación del plano de imagen. Esta variación se hace mayor a medida que aumenta en número de distancias que se tienen en cuenta, como muestra el estudio de Zingerman (1992).

Figura 64



En nuestro caso, y al observarse una orientación en el plano de imagen variable según el tiempo de molienda, y más directamente con el tamaño de partícula, la tendencia en la variación de la relación de aspectos debe ser corregida con la orientación que van sufriendo las partículas. La figura 65 muestra la distribución de la relación de aspecto con el tiempo de molienda.

Fig. 65

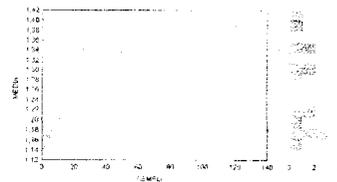
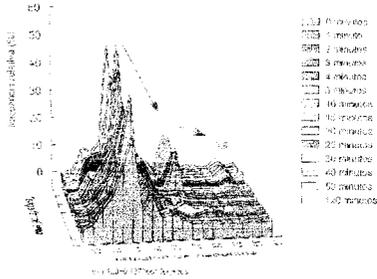


Figura 66. Distribución y tendencias de la relación de aspectos en función del tiempo de muestra.

Los cambios que ocurren en la morfología de las partículas hacen que aparezcan relaciones de orden 2 (2.4) y 3 (3.6) con respecto al original (1.2). Esto implica la existencia de una rotura por el eje perpendicular al plano paralelamente orientado a la superficie de máxima estabilidad. Aunque las distintas direcciones de los planos individuales considerados están desorientados al azar respecto a dicha superficie, los planos basales del cristal están paralelamente dispuestos sobre esta superficie.

El hecho de que aparezcan estas relaciones de aspectos pone de manifiesto que existe un predominio claro de desagregación de la estructura policristalina en lugar de la rotura del cristal. La orientación de la partícula en principio y de acuerdo a Laird (1971), una vez que se supera el valor de 1.5 de relación de aspectos, tiene una tendencia inequívoca a reposar paralela o perpendicularmente a ésta. Pero la textura de la partícula podría modificarse en el sentido de orientarse de acuerdo a un eje de zona (Bermudez Polonio, 1981) ya que, aunque existiría una proporción mayoritaria de cristalitos que poseen un determinado eje de zona orientado paralelamente al plano de máxima estabilidad, estos cristales estarían idealmente desorientados al azar en un

plano perpendicular a la dirección de dicho eje.

Este comportamiento se observa mediante difracción de rayos X de las muestras, mediante la técnica de reflexión del polvo. En esta técnica la muestra se deposita frontalmente sobre el portamuestras (Glasser, 1977) en lugar de introducir esta lateralmente (técnica de Byström-Askum) o desde atrás (técnica de McCreery). La relación de las intensidades de los picos correspondientes a los planos basales con respecto a otra familia de planos puede verse acentuada si existe esta orientación preferencial, al igual que ocurre con otras sustancias analgésicas (Kountourellis y col., 1991).

Al no existir una ficha en la que se recoja los datos cristalográficos así como las difracciones que corresponden al monocristal de Aceclofenaco en base a los parámetros del cristal, se calcularon los θ - 2θ de los picos y sus correspondientes intensidades (programa de cálculo).

La Figura 66 representa el difractograma de la muestra de Aceclofenaco y la Tabla 55 la relación de picos y sus correspondientes intensidades asignados de acuerdo al calculado.

En la Tabla 56 se recoge la relación de intensidades de los picos basales con respecto a otras dos familias de planos, observándose cómo la orientación preferente del cristal de acuerdo a los planos basales del cristal paralelamente dispuestos sobre la superficie de máxima estabilidad disminuye. El efecto antes mencionado de la disminución de la longitud del eje menor de este plano da como resultado una competencia entre este eje y el de apilamiento que provocaría esta modificación de la textura, es decir de orientación preferente de un plano a un eje. En este último caso no habría tal predominio claro de intensidades como ocurrió para partículas más fibrosas estudiadas en el primer capítulo de esta memoria tales como la Teofilina.

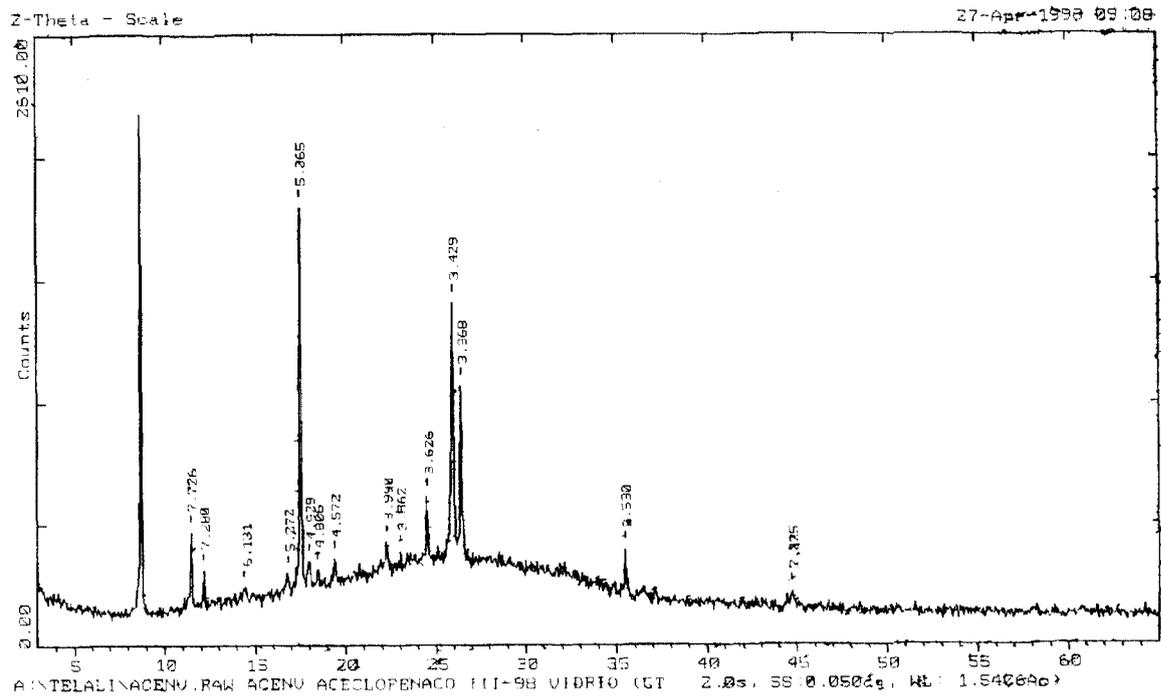


Tabla 55

Medida de muestra de Aceclofenaco sin orientar
 Rango de medida de 2θ desde 3000 hasta 65000
 Step size: 0.05 Time/step: 2.0
 Peak width: 0.3 threshold: 1.0

N	2θ	d	Cps	%
1	8.731	10.1198	3539.50	68.22
2	11.464	7.7127	498.50	9.61
3	12.158	7.2736	314.00	6.05
4	12.965	6.8227	181.50	3.50
5	13.851	6.3883	224.50	4.33
6	14.423	6.1324	762.00	14.69
7	15.752	5.6216	184.00	3.55
8	16.808	5.2705	614.00	11.83
9	17.515	5.0593	2481.50	47.83
10	17.996	4.9252	530.50	10.22
11	18.494	4.7936	1168.50	22.52
12	19.426	4.5657	845.50	16.30
13	20.591	4.3099	158.50	3.05
14	21.950	4.0461	617.00	11.89
15	22.244	3.9932	1656.00	31.92
16	23.054	3.8548	246.00	4.75
17	23.348	3.8069	240.50	4.64
18	23.671	3.7556	267.50	5.16
19	24.495	3.6364	785.00	15.13
20	25.933	3.4330	5188.50	100.00
21	26.381	3.3757	1412.50	27.22
22	27.933	3.1916	145.00	2.79
23	29.102	3.0660	181.00	3.49
24	29.293	3.0464	171.00	3.30
25	30.620	2.9173	167.50	3.23
26	30.921	2.8896	197.00	3.80
27	31.308	2.8548	310.50	5.98
28	32.116	2.7848	701.00	13.51
29	32.608	2.7439	293.50	5.66
30	33.121	2.7026	233.50	4.50
31	33.800	2.6498	207.50	4.00
32	34.350	2.6086	171.50	3.31
33	34.823	2.5742	126.00	2.43
34	35.424	2.5319	353.50	6.81
35	36.023	2.4912	212.00	4.09
36	36.494	2.4601	406.50	7.83
37	37.142	2.4187	152.50	2.96
38	37.511	2.3985	210.50	4.06
39	38.194	2.3545	142.00	2.74
40	39.273	2.2922	207.50	4.00
41	40.520	2.2245	173.00	3.33
42	40.953	2.2020	139.50	2.69
43	41.350	2.1817	85.50	1.65
44	42.073	2.1459	119.50	2.30
45	42.382	2.1310	120.50	2.32

Tabla 56

Medida de muestra de Aceclofenaco orientado
 Rango de medida de 2θ desde 3000 hasta 65000
 Step size: 0.05 Time/step: 2.0
 Peak width: 0.3 threshold: 1.0

N	2θ	D	Cps	%
1	3.100	28.4776	148.50	7.68
2	8.691	10.1658	1639.00	84.75
3	11.496	7.6911	234.00	12.10
4	12.171	7.2658	127.00	6.57
5	14.461	6.1204	234.00	12.10
6	15.190	5.8282	131.00	6.77
7	15.769	5.6155	145.00	7.50
8	16.798	5.2737	242.00	12.51
9	17.515	5.0594	1423.00	73.58
10	17.985	4.9283	297.50	15.38
11	18.434	4.8091	284.50	14.71
12	19.434	4.5640	238.50	12.33
13	21.925	4.0507	235.50	12.18
14	22.285	3.9908	270.50	13.99
15	24.431	3.6405	281.50	14.56
16	25.930	3.4334	1934.00	100.00
17	26.369	3.3772	578.00	29.89
18	30.430	2.9351	197.00	10.19
19	32.116	2.7848	230.00	11.89
20	33.091	2.7049	165.00	8.53
21	34.504	2.5973	163.50	8.45
22	35.420	2.5322	190.00	9.82
23	36.462	2.4622	147.00	7.60
24	44.704	2.0255	153.50	7.94

La rotura podría modificar el tamaño del cristal o bien desagregar los cristallitos de las partículas. Para ello, se realizaron mediante difractómetro diferente el análisis de las muestras. En este caso la muestra se encuentra dispuesta finamente dividida en un goniómetro y el haz incide perpendicularmente sobre la película de muestra, atravesándola. Al mismo tiempo, el goniómetro gira sobre el eje vertical continuamente durante la realización del análisis. (cita)

La Figura 67 muestra cómo en este caso los difractogramas de las muestras aparecen prácticamente iguales para los distintos tiempos de molienda (figura en 3D difractogramas).

Este hecho pone de manifiesto la poca modificación en la estructura cristalina que produce la molienda. De la misma manera, a partir de la anchura a mitad de altura β , conociendo la longitud de onda, λ , para una determinada difracción, θ , se puede calcular la dimensión media de los cristalitos, D_{hkl} , en la dirección normal a los planos hkl (Peiser y col., 1960) de acuerdo a la ecuación de Scherrer:

$$D_{hkl} = \frac{0.9\lambda}{\beta \cos\theta}$$

Sin embargo, hay que señalar, que la información que proporciona el método se refiere exclusivamente al tamaño relativo de los cristalitos, no a sus valores absolutos. Los valores calculados tienden siempre hacia el valor de los cristalitos de tamaño mayor, ya que la intensidad difractada es función del valor irradiado.

El problema que se presenta con esta técnica, es que la precisión disminuye conforme aumenta el tamaño de los cristalitos. Así, el intervalo de aplicación del procedimiento se extiende a cristalitos comprendidos entre 50 Å y 5000 Å. Por otra parte, las deformaciones o imperfecciones presentes en los cristalitos, como las tensiones, maclas, defectos de apilamiento, estructura mosaico y falta de homogeneidad de la composición, pueden contribuir a aumentar la anchura de los picos y no necesariamente el tamaño de los cristalitos.

Figura 68

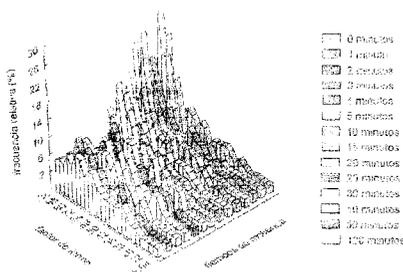
La Figura 68 muestra la anchura a mitad de altura de los picos, en función del tiempo de molienda, mostrando que existe una variación muy pequeña, prácticamente despreciable en el tamaño de los cristalitas que constituyen la partícula. Sin embargo, y con las limitaciones antes mencionadas, puede verse una ligera tendencia a disminuir el tamaño de los cristalitas con el tiempo de molienda.

Otra forma de referir la forma de las partículas de manera directa es a través del factor de forma, que también se conoce como circularidad (Exner y Linck, 1977) y que se calcula como:

$$factordeforma = \frac{4\pi A}{p^2}$$

donde A representa el área proyectada y p el perímetro proyectado.

Figura 69



La distribución del factor de forma para los distintos tiempos de molienda se representa en la Figura 69. Las partículas presentan una tendencia a hacerse más irregulares, desapareciendo aquellas que presentan un factor de forma próximo a la unidad. Esta tendencia está relacionada con el hecho antes mencionado de la desagregación de cristalitas que, apilados sobre el plano basal, pero estadísticamente desorientados al azar respecto a dicha superficie, confieren un aspecto más circular a la imagen que se recoge en el análisis de imagen que realiza el microscopio. En la microfotografía 9 puede observarse este apilamiento de cristalitas sobre el eje perpendicular de máxima estabilidad. Esta tendencia, al igual que ocurre con los otros parámetros, tiende a alcanzar un límite propio claramente asintótico al igual que los

valores medios de otros parámetros como el tamaño de partícula (Kinasevich y col., 1964; Barnett y Sims, 1983; Shirakura y col., 1991). Algunos autores han hecho cálculos de los coeficientes de forma de Heywood para partículas de Tartrato potásico que han supuesto iguales para los distintos tiempos de molienda. Sin embargo, la rotura en este caso puede afectar a la estructura del cristal que mantendría la forma prismoidal angular característica de esta sustancia y los consiguientes valores de coeficientes (no factores) de forma (Barnett y Sims, 1983).

Microfotografía 9

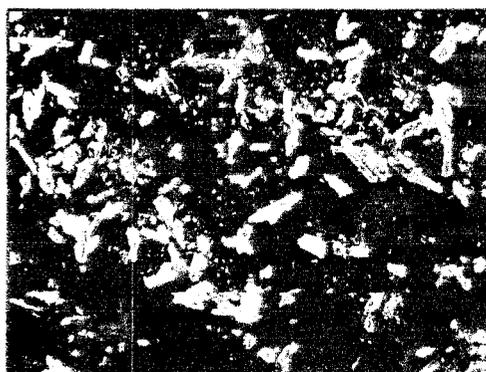
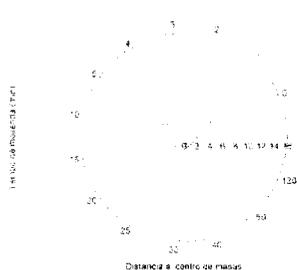


Figura 70



El mecanismo de desagregación de cristallitos puede, por último, confirmarse mediante la Figura 70 que en coordenadas polares muestra los radios menores y mayores de curvatura. La figura muestra cómo existen transiciones discretas de los valores máximos que se manifiestan cuando se alcanzan tiempos de 4 minutos (la primera) y 20 minutos (la segunda) que se correspondería con un mecanismo de

compresión o impacto más que de roce o desgaste. Las dimensiones de los radios de mayor tamaño dependen del mecanismo a través del cual se realiza la pulverización, de la naturaleza del material y de la intensidad de la fuerza aplicada (Parrot, 1974). Sin embargo, las dimensiones de los radios menores dependen fundamentalmente de la naturaleza del material (tamaño y energía de los cristalitos) y en menor medida del mecanismo de pulverización. Esto último se puede confirmar porque el leve cambio observado se corresponde con la ligera modificación del tamaño del cristal analizada por Rayos X. La energía de deformación en regiones específicas produciría una concentración de tensiones en las uniones entre cristales que haría aumentar las posibles grietas hasta romper las partículas de acuerdo a la teoría de Griffith (Staniforth, 1988). Este tipo de representaciones puede utilizarse, en el caso de que se midan un número elevado de radios de curvatura para cada partícula, para definir el contorno (la piel) de las partículas, ajustando los perfiles obtenidos al análisis de indas mediante transformadas de Fourier. En nuestro caso, al ser sólo medidos los diámetros máximos y mínimos, no fue posible utilizar este tipo de análisis.

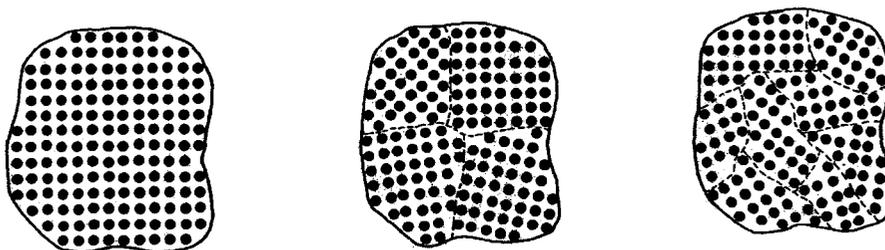
Otro aspecto importante es la modificación de los termogramas que pondrían de manifiesto la activación mecánica inducida en los cristales por la molienda. Este tipo de medidas serían más indicativas de los cambios producidos a nivel de la superficie del cristal que las técnicas de difracción de Rayos X no puede detectar (Heegn, 1988).

Se analizan los termogramas de las muestras a los tiempos de molienda de 1, 5 y 20 minutos, así como de muestra sin moler. Estos cuatro son los escogidos ya que en el resto de tiempos intermedios, prácticamente se solapan con los anteriores. Los resultados ponen de manifiesto cómo la molienda determina los dos efectos predecibles (Imai y Senna, 1978; Senna, 1978): un ensanchamiento del efecto que se corresponde con la fusión y un desplazamiento hacia temperaturas inferiores. Este efecto es muy poco importante ya que como se puede predecir en base al análisis de las anchuras de los picos de las difracciones, los cambios globales en el tamaño del cristal son pequeños.

Estos resultados tanto de difracción como los termogramas muestran cómo los diferentes tiempos de molienda afectan al tamaño de la partícula produciéndose un fenómeno de desagregación, aunque no puede afirmarse que ésta sea capaz de alterar al cristal ya que los resultados muestran unas variaciones demasiado pequeñas para ser tenidas en consideración. Estas leves variaciones pueden considerarse que forman parte del margen de error de las técnicas empleadas.

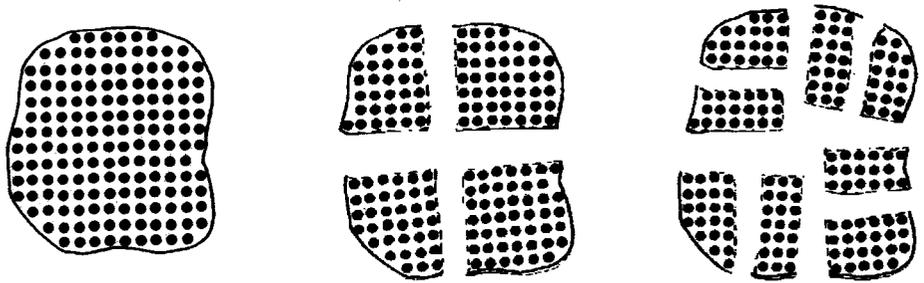
Durante el proceso de molienda puede ocurrir que el cristal se modifique, sin que esto implique una ruptura de las partículas de forma significativa. A modo gráfico sería como se muestra en la Figura 71a: aunque a nivel de microfotografía electrónica las partículas permanecen inalterables independientemente del tiempo de molienda, cuando se estudia a través de rayos X pueden verse variaciones en la anchura a mitad de altura de los picos representativos, lo que indicaría que se ha producido una modificación en la estructura interna del cristal, es decir una variación en los cristallitos.

Fig. 71a



Por otro lado y como sucede en nuestro estudio, puede que la molienda sí afecte al tamaño y forma de la partícula aunque esto no implique que se modifique la estructura interna del cristal.

Fig. 71b



Es decir, la molienda rompe la partícula aunque no el cristal, lo que supone una información importante ya que podemos trabajar modificando este tamaño en función de nuestras necesidades para obtener unas mejores propiedades de la partícula para la elaboración del comprimido sin alterar en ningún momento el cristal y con ello las propiedades propias de la molécula.

Análisis de los ciclos de compresión.

Estudio reológico del Aceclofenaco puro, a tiempo de molienda 0, 1, 5 y 20 minutos.

Como paso previo al análisis de los ciclos de compresión, se determinan las características reológicas tanto del principio activo puro, como de la mezcla de este con los excipientes a los diferentes tiempos de molienda para analizar cómo estos afectan por un lado a las propiedades reológicas de las partículas de Aceclofenaco puro y luego a la mezcla que se emplea en la elaboración de los comprimidos.

En el apartado anterior se analiza cómo la molienda afecta al tamaño de partícula, de tal forma que en molienda de $t=1$ minuto, la partícula presenta una tendencia a homogeneizar su tamaño, afectándose principalmente las de mayor tamaño. En el paso de $t=1$ a $t=5$ minutos, se experimenta un descenso paulatino de tamaño medio de partícula que se consolida cuando el tiempo de molienda alcanza los 20 minutos.

Entre los parámetros reológicos interesantes a estudiar se encuentran:

Ángulo de reposo estático.

La medida del ángulo de reposo indica la capacidad de flujo que posee el material, propiedad importante en la elaboración de los comprimidos. La técnica empleada para la determinación de este parámetro, se comenta en el apartado Material y métodos (pag. 307), y consiste en dejar caer el polvo a través de un embudo de características ya establecidas y determinar el ángulo que forma con la superficie. Los valores normales de este parámetro oscilan entre 25° y 45° (CITA). Cuanto menor sea el valor del ángulo, mejor será la capacidad de flujo del polvo. Por regla general, al someter al material a tratamientos como la pulverización, granulación o al añadirle algún componente deslizante, se mejora sustancialmente esta propiedad. Sin embargo, cristales con forma acicular o aquellos materiales con

cargas electrostáticas, presentan una mala capacidad de flujo, lo que se traduce en un aumento de los valores de ángulo de reposo.

En la tabla 57 se recogen los valores de ángulo de reposo de muestras de Aceclofenaco puro para los tiempos de molienda estudiados:

Tabla 57

Angulo de reposo	D1 (cm)	D2 (cm)	Dm (cm)	R (cm)	Tng	Angulo (°)
T = 0	27 (1.581)	26.8 (1.095)	26.9 (1.245)	11.45 (4.199)	1.489 (0.071)	56.1 (1.2)
T = 1	30.4 (0.8)	30.850 (1.096)	30.7 (0.872)	15.35 (0.436)	1.304 (0.037)	50.5 (4.2)
T = 5	36.4 (1.200)	36.8 (1.166)	36.6 (1.067)	18.3 (0.534)	1.093 (0.032)	47.5 (0.8)
T = 20	32 (0.0)	30.6 (0.8)	31.3 (0.4)	15.65 (0.2)	1.278 (0.0162)	51.9 (0.3)

En nuestro estudio, la materia prima sin tratar ya presenta una mala capacidad de flujo, aunque se ve favorecida a medida que aumenta el tiempo de molienda al que se somete, llegando a un valor algo más óptimo a los 5 minutos. Los resultados obtenidos a partir de molienda, muestran una tendencia no lineal observándose un aumento de este valor de ángulo de reposo cuando se llega a 20 minutos. Este fenómeno puede explicarse por la aparición de cargas electrostáticas, dificultando la capacidad de flujo (CITA).

Cuando se realiza este ensayo sobre los lotes de mezclas de Aceclofenaco a diferentes tiempos de molienda con los excipientes (datos recogidos en Tabla 58), el efecto se acentúa aún más y aunque a tiempo 1 minuto desciende el valor del ángulo, aumenta considerablemente a medida que se analizan tiempos mayores.

Tabla 58

Angulo de reposo	D1 (cm)	D2 (cm)	Dm (cm)	R (cm)	Tng	Angulo °
MT = 0	28.40 (2.073)	29 (1.581)	28.7 (1.789)	14.35 (0.894)	1.398 (0.086)	54.4 (1.6)
MT = 1	33.00 (2.00)	33 (1.87)	32.6 (1.245)	16.5 (0.9)	1.245 (0.047)	51.2 (1.1)
MT = 5	24.40 (1.14)	24.6 (1.517)	24.2 (0.447)	12.1 (0.22)	1.563 (0.029)	58.8 (0.4)
MT = 20	26.60 (1.34)	28 (1.87)	27.6 (1.29)	13.8 (0.647)	1.452 (0.067)	55.4 (1.2)

La adición de excipiente no mejora las propiedades de flujo de la mezcla, siendo en este caso, y a partir de los datos obtenidos, la mezcla a tiempo 1 minuto la más idónea para la elaboración de comprimidos por ser este punto donde el valor de α es menor y por tanto su flujo mejora ligeramente. Sin embargo el valor a tiempo 5 minutos, que aunque en la muestra de Aceclofenaco puro supone un menor valor, cuando se añaden los excipientes pasa a ser el lote con peores propiedades de flujo. El mecanismo de mezclado puede verse modificado, estando favorecida la formación de mezclas ordenadas para ciertos tamaños de partículas (CITA). Este tamaño sería diferente al observado para tiempo de molienda 5 minutos, que de otra parte es el que presenta mejores propiedades de flujo y por tanto mejor capacidad de mezclado randomizado (CITA).

Los datos de ángulo de reposo realizados a los excipientes aislados muestran unas pobres propiedades de flujo con valores de α de 57.4 (1.2) para el Estearato magnésico y de 50.1 (0.8) para Avicel® PH 101.
(Buscar el tamaño de partícula de los excipientes para compararlos con aceclofenaco)

Ensayo de apelmazamiento

Otro de los parámetros a analizar en el estudio reológico es la capacidad de apelmazamiento del material, cuya técnica se emplea detalladamente en el apartado Material y método (pag. 30) según la Real Farmacopea Española (CITA).

Tras pesar 100 g de la muestra de Aceclofenaco puro a cada uno de los tiempos de molienda estudiados, se dejan caer en probeta a velocidad constante y se determinan los valores de V_0 , V_{10} y V_{500} . Con estos datos se calculan los valores de porcentaje de compresibilidad (%C) según la ecuación:

$$\%C = \left(\frac{V_{10} - V_{500}}{V_{10}} \right) 100$$

y los valores de Índice de Hausner según la ecuación (CITA):

$$IH = \frac{d_{500}}{d_{10}} = \frac{\left(\frac{m}{V_{500}} \right)}{\left(\frac{m}{V_{10}} \right)}$$

El Índice de Hausner da idea de las fricciones interparticulares y su valor es más próximo a 1 cuanto menor es dicha fricción (Muñoz-Ruiz y col. 1992).

Los valores resultantes de los diferentes lotes se recogen en la Tabla 59

Tabla 59

Apelmazamiento	V ₀	V ₁₀	V ₅₀₀	V ₁₀ - V ₅₀₀	%C	IH
T = 0	166 (5.47)	156 (5.47)	130 (0.00)	26 (5.47)	16.57 (2.97)	1.19 (0.03)
T = 1	170 (0.00)	160 (0.00)	90 (0.00)	70 (0.00)	43.75 (0.00)	1.77 (0.00)
T = 5	170 (0.00)	150 (0.00)	140 (0.00)	10 (0.00)	7.15 (0.00)	1.07 (0.00)
T = 20	170 (0.00)	160 (0.00)	150 (0.00)	10 (0.00)	6.6 (0.00)	1.06 (0.00)

Para las muestras de Aceclofenaco puro, como se refleja en esta tabla, los valores se hacen menores a medida que aumenta el tiempo de molienda, siendo los tiempos 5 y 20 minutos los que presentan menor fricción y por tanto mejor aptitud. Sin embargo, existe una diferencia notable para el lote t = 1 minuto.

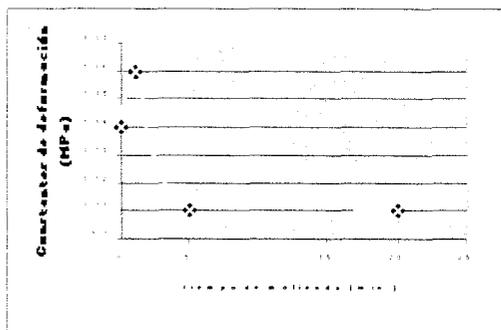
Cuando se realiza la misma prueba sobre los lotes de mezclas de Aceclofenaco con los excipientes (Tabla 60):

Tabla 60

Apelmazamiento	V ₀	V ₁₀	V ₅₀₀	V ₁₀ - V ₅₀₀	%C	IH
MT = 0	232 (4.47)	222 (4.47)	194 (8.94)	28 (4.47)	14.53 (2.80)	1.14 (0.02)
MT = 1	237 (6.75)	222 (6.32)	192 (4.47)	32 (4.47)	16.63 (1.88)	1.16 (0.02)
MT = 5	230 (0.00)	190 (0.00)	190 (0.00)	20 (0.00)	10.5 (0.00)	1.11 (0.00)
MT = 20	230 (0.00)	190 (0.00)	190 (0.00)	20 (0.00)	10.5 (0.00)	1.11 (0.00)

Los datos se representan gráficamente en la Figura 71, donde se refleja más claramente los datos de IH frente al tiempo de molienda de los lotes de mezclas:

Figura 71:



los valores de I.H. experimentan un ligero aumento a tiempo de molienda 1 minuto, aunque a partir de aquí los valores disminuyen y se mantienen constantes independientemente del tiempo de molienda.

A partir de estos datos se podría pensar que las muestras experimentan un incremento de la capacidad de flujo a medida que incrementa el tiempo de molienda. Si analizamos el valor obtenido de %C de cada muestra, tanto del Aceclofenaco puro (Tabla 59) como de las mezclas (Tabla 60), los valores siguen la misma tónica.

Esto parece, en principio, un poco contradictorio con los datos obtenidos del ensayo de ángulo de reposo, donde los mejores valores se obtienen para $t=1$ y empeoran a medida que aumenta el tiempo de molienda, cuando ambas técnicas están orientadas al estudio de la capacidad de flujo de un polvo, aunque como se ha puesto de manifiesto en otros trabajos de investigadores (Lubner y Ricciardello, 1977; Velasco y col., 1994), hay que ser cautos para evaluar los resultados debido a la falta de sensibilidad de las pruebas utilizadas. Como conclusión puede decirse

que hay pocas diferencias entre los resultados de las técnicas empleadas. lo que no implica una mejora sustancial en la velocidad de flujo.

La medida de la compresibilidad implica una medida de capacidad de reordenamiento. la cual se mide también a través de la ecuación de Heckel. En este sentido, los datos aquí obtenidos se discutirán más a fondo en ese apartado, donde podrán contrastarse los resultados.

Estudio de los ciclos de compresion

Los comprimidos se elaboran en una máquina de comprimir excéntrica Bonals AMT 300, como ya se indica en el apartado Material y métodos (pag), lo que permite estudiar el proceso de compresión y analizar así la influencia tanto de las propiedades de los componentes que constituyen la fórmula, como de las características mecánicas de la propia compresión, las variaciones en la fuerza aplicada, velocidad de compresión, etc. (Muñoz-Ruiz y col. 1994 a,b; Velasco y col. 1994a)

Dentro de los parámetros que nos proporciona el estudio de los ciclos de compresión, tomamos como más representativos para nuestro estudio: Coeficiente de lubricación (R), Fuerza máxima de eyección (F_{max}), Trabajo neto aparente (W_{NA}) y Porcentaje de plasticidad (%P).

De cada mezcla de Aceclofenaco a los distintos tiempo de molienda, se realizan cinco lotes de comprimidos, cada uno de ellos a una presión determinada, 25, 75, 125, 200 y 300 MPa, dando lugar a un total de 20 lotes cuya nomenclatura se recoge en la Tabla 51 (pagina).

Coeficiente de lubricación

Este parámetro da idea de la relación que existe entre la Fuerza máxima transmitida al punzón inferior (F_I) y la Fuerza máxima desarrollada por el punzón

superior (F_s) durante el ciclo de compresión (Nelson y col. 1954 (N89)). En el desarrollo del ciclo de compresión el punzón inferior permanece inmóvil y recibe parte de la fuerza ejercida por el punzón superior, que es el que se desplaza. Otra fuerza que se opone a la aplicada por el punzón superior es el rozamiento de las partículas, tanto de ellas entre sí, como de estas con las paredes de la matriz y de los punzones.

$$R = \frac{F_l}{F_s}$$

Cuanto más cercano a la unidad sea el valor de R, menor fricción se produce (Fessi y col. 1986 (N89)). Los valores obtenidos dependen de la presión que se aplica y de las dimensiones del comprimido. Los datos recogidos para cada uno de los lotes a las diferentes presiones de compactación se recogen en la Tabla 61:

Tabla 61

	25 MPa	75 MPa	125 MPa	200 MPa	300 MPa
MT=0	0.852 (0.001)	0.897 (0.007)	0.904 (0.005)	0.934 (0.014)	0.941 (0.005)
MT=1	0.947 (0.021)	0.945 (0.017)	0.923 (0.027)	0.961 (0.018)	0.946 (0.008)
MT=5	0.962 (0.020)	0.971 (0.020)	0.954 (0.014)	0.985 (0.010)	0.963 (0.017)
MT=20	0.915 (0.044)	0.932 (0.027)	0.984 (0.016)	0.949 (0.007)	0.941 (0.013)

Según estos resultados para la mezcla con Aceclofenaco a $t=0$, los valores de R se aproximan a 1 a medida que aumenta la presión aplicada en la elaboración de los comprimidos. Este efecto no se manifiesta tan claramente para el resto de los

lotes a diferentes tiempos de molienda, donde los valores de R apenas sufren variaciones considerables en función de la presión que se aplica.

Cuando se analiza considerando las presiones de compactación constantes y teniendo en cuenta únicamente el tiempo de molienda, todos siguen una línea prácticamente constante con tendencia a un ligero aumento del R con el tiempo de molienda, hasta $t=5$ donde el comportamiento puede variar.

A partir de estos datos se puede decir que sólo a $t=0$, la presión aplicada afecta de alguna forma a R, siendo menor esta variación para el resto de los tiempos. En general los valores de R son menores para el tiempo de molienda 0, independientemente de la presión aplicada. A P25 MPa es donde R varía más según el tiempo de molienda.

De acuerdo a la ecuación de Unckel la transmisión ^{Duigel} de fuerza decrece exponencialmente con la distancia entre punzones (CITA). Así por tanto, cuando la presión aplicada es menor la mínima distancia entre punzones es mayor y la transmisión de fuerza es peor.

En los lotes estudiados, las diferentes características de fricción se detectan más fácilmente a la presión inferior aplicada. La medida de la fricción a partir del coeficiente de lubricación, representa fundamentalmente fricción entre las partículas y las partes fijas y/o móviles de la máquina de comprimir. Esta fricción puede verse ligeramente disminuida por la acción de las partículas de menor tamaño que actúan como lubricante (CITA).

Puede establecerse una relación entre la variación de R y la variación de tamaño de partícula para una presión de compactación determinada, de tal forma que el distinto comportamiento observado para los lotes sin molienda y después de la molienda se debe a que en el caso de los lotes molidos la reducción de la partícula ya se ha producido, mientras que esta reducción podría originarse en los lotes a $t=0$ durante la elaboración de los comprimidos, lo que influye de manera

considerable en la reducción de la fricción que conlleva un aumento del coeficiente de lubricación.

Fuerza máxima de eyección

Este parámetro se define como la fuerza máxima del punzón inferior durante el proceso de eyección del comprimido y se relaciona con la fricción del comprimido con las paredes de la matriz.

Los resultados de F_{max} para cada uno de los lotes de mezcla de Aceclofenaco puro y molido, en función de la presión aplicada durante la compresión, se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 62

	25 MPa	75 MPa	125 MPa	200 MPa	300 Mpa
MT=0	56.3 (11.5)	259.1 (37.3)	320.4 (21.1)	336.2 (27.7)	425.4 (38.7)
MT=1	76.2 (13.6)	182.5 (91.2)	293.7 (41.9)	230.3 (66.9)	157.8 (140.5)
MT=5	72.7 (18.2)	87.2 (42.1)	85.4 (40.4)	-	122.6 (39.8)
MT=20	29.5 (26.0)	124.4 (31.2)	119.2 (47.2)	24.5 (25.4)	127 (33.1)

Analizando los resultados, en primer lugar manteniendo constante el tiempo de molienda y valorando la influencia de la variación de la presión aplicada, únicamente los valores a $t=0$ muestran una clara tónica ascendente del valor de F_{max} con la presión, lo que coincide con resultados de otros autores (Hölzer y Sjögren, 1981(n92)). Sin embargo en los lotes realizados con Aceclofenaco molido, los valores de F_{max} depende en muy poca medida de la presión aplicada. Puede que este

fenómeno tenga relación con el tamaño de la partícula, su capacidad de compactación y las propiedades elásticas del material.

Cuando analizamos a presión constante la variación de F_{max} en función del tiempo de molienda, los valores presentan por lo general una ligera tendencia a la disminución.

A partir de los resultados se puede resumir que únicamente a $t=0$, la F_{max} aumenta con el aumento de la presión aplicada, permaneciendo prácticamente constante para el resto de los tiempos de molienda.

A medida que aumenta la presión, las diferencias en los valores de F_{max} entre los lotes $t=0$ y el resto aumentan. Los comprimidos a $t=0$ y P 300 MPa son los que presentan mayor F_{max} , es decir, el punzón inferior debe realizar una mayor fuerza para poder expulsar al comprimido de la matriz. Este lote presenta un mayor R lo que indica que existe poca fricción de las partículas de Aceclofenaco y las paredes de la matriz durante la elaboración de los comprimidos aunque el punzón inferior debe realizar en este lote la mayor fuerza para la eyección.

Todo lo contrario ocurre a $t=0$ P25 MPa, donde el R es el menor lo que da idea de mayor fricción y también de menor F_{max} , lo que indica que el punzón inferior no realiza tanta fuerza para la eyección.

Porcentaje de plasticidad (%P)

Este parámetro es una medida de la capacidad de aprovechar la energía que se aplica durante la compresión (Doelker, 1978(N94)). El porcentaje de plasticidad se calcula según la ecuación:

$$\%P = \left(\frac{W_{NA}}{W_{NA} + W_{EXP}} \right) 100$$

donde W_{NA} se define como el trabajo neto aparente y W_{EXP} es el trabajo de expansión. Valores altos de %P indica que el material tiene buena capacidad de

compresión porque el trabajo se emplea en la formación de enlaces entre las partículas, dando lugar a comprimidos más consistentes.

Los resultados del análisis de los lotes se recogen en la siguiente tabla (salvo los datos del lote MT=1 a P25 Mpa que no fueron recogidos por problemas técnicos):

Tabla 63

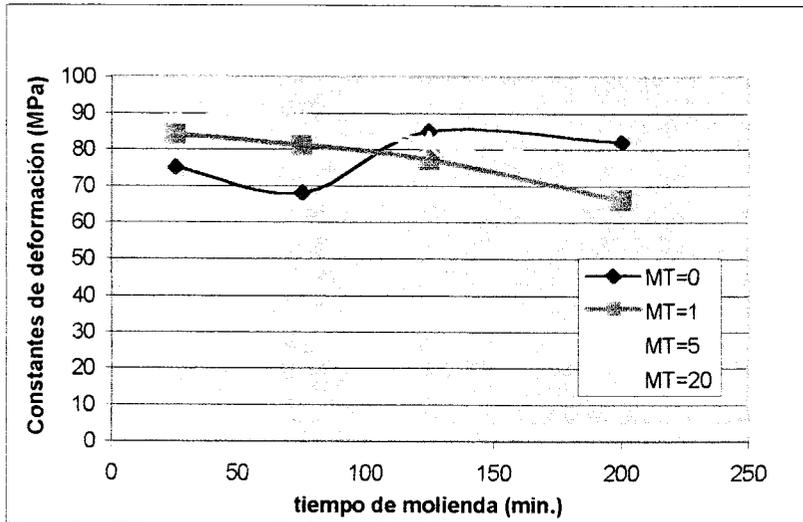
	25 MPa	75 MPa	125 MPa	200 MPa	300 MPa
MT=0	74.9 (8.4)	68.8 (10.4)	85.6 (5.0)	82.2 (10.9)	97.7 (5.3)
MT=1	-	81.4 (5.1)	76.9 (2.5)	65.7 (4.7)	32.9 (15.7)
MT=5	94.4 (2.1)	87.5 (2.4)	82.7 (1.1)	76.2 (2.7)	66.7 (8.6)
MT=20	91.4 (10.7)	88.7 (1.8)	81.1 (1.3)	73.9 (1.5)	62.8 (1.8)

Se pueden distinguir tres tendencias diferenciadas. La primera sería la del material sin moler, que muestra un incremento de la plasticidad con la presión aplicada. En este caso el material se encuentra sin moler y puede sufrir un proceso de deformación/fragmentación considerable que aumenta con la presión aplicada. Sin embargo, el resto de los lotes muestra típico perfil de disminución de la plasticidad con la presión aplicada (CITA). Esto se debe al hecho de aproximarse al límite de compactación del material cuando las presiones son elevadas.(Tesis Mone).

Al igual que en los valores de compresibilidad, existe una tendencia diferente en el lote t=1 con respecto a los restantes. Diferencia que induce a pensar en la mayor modificación de las partículas del material a este tiempo de molienda.

Los datos de la tabla 63 se pueden interpretar más fácilmente en la siguiente figura:

Figura72



Cuando se analizan los resultados teniendo como constante la presión aplicada, encontramos a menor presión de compresión el aumento del tiempo de molienda supone un aumento de %P. es decir, los comprimidos aprovechan mejor la energía aplicada durante la compresión y dan lugar a comprimidos más consistentes que apenas sufren W_{EXP} . Pero esto se invierte a medida que aumenta la presión, siendo P125MPa el punto de equilibrio, donde los valores de %P son constantes independientemente del tiempo de molienda. El polo opuesto se produce a P300MPa, donde el aumento del tiempo de molienda supone un descenso del %P y por tanto mayor W_{EXP} conforme disminuye el tamaño de la partícula.

Si analizamos los datos a tiempo de molienda constante y variamos la presión aplicada, de nuevo para t=0 el valor P25MPa es más bajo y aumenta a P300MPa, lo que indica que a medida que aumenta la presión con que se elaboran

los comprimidos, los valores de %P aumentan, es decir disminuye el trabajo que se emplea en la expansión porque los comprimidos son más resistentes.

Todo lo contrario ocurre a T=20 minutos, donde a medida que aumenta la presión que se emplea en la compresión el W_{EXP} aumenta, por tanto toda la energía no se emplea en la elaboración del comprimido, sino que parte se emplea en una posterior expansión del mismo.

Tal vez este efecto inverso se deba a la diferencia en el tamaño de las partículas.

Trabajo neto aparente (W_{NA})

Este parametro determina el trabajo necesario para la elaboración del comprimido, restando el trabajo de expansión y el de fricción. Se puede calcular de diferentes maneras, una de ellas es según la siguiente ecuación (Doelker, 1978 (N96)):

$$W_{NA} = W_S - W_{EXP} - W_{FRIC}$$

Los resultados se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 64

	25 MPa	75 MPa	125 MPa	200 MPa	300 Mpa
MT=0	0.704 (0.121)	1.759 (0.485)	3.707 (0.328)	5.529 (0.349)	6.557 (0.422)
MT=1	1.136 (0.113)	3.079 (0.392)	3.469 (0.298)	5.001 (0.853)	3.063 (1.414)
MT=5	1.086 (0.142)	2.668 (0.394)	4.331 (0.463)	5.702 (0.639)	6.931 (1.333)
MT=20	0.884 (0.165)	2.786 (0.165)	4.601 (0.501)	5.588 (0.659)	6.943 (0.260)

Como sería lógico pensar el W_{NA} aumenta con la presión aplicada en la elaboración del comprimido, independientemente del tamaño de partícula del que se parta (CITA). Esto se cumple para todos los lotes y prácticamente en la misma magnitud.

Analizando los valores a presión de compactación constante y estudiando la influencia que podría ejercer el tamaño de partícula, se aprecia claramente que los valores de W_{NA} son constantes. A partir de estos datos se puede resumir que efectivamente los valores de W_{NA} aumentan cuando se incrementa la presión aplicada durante la compresión y que el tamaño de partícula no afecta a este parámetro, con excepción del lote a $t=1$ que muestra una tendencia diferente al resto de los lotes, al igual que con los otros parámetros anteriormente mencionados.

W_{NA}

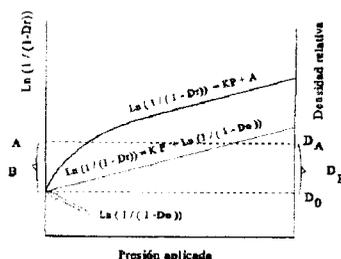
Heckel

La evaluación del mecanismo de consolidación de las diferentes formulaciones se realiza empleando la ecuación de Heckel (1961):

$$\ln 1/(1-D) = KP + A$$

donde se relaciona la fracción de empaquetamiento o densidad relativa D (es decir, la relación entre la densidad aparente del lecho de polvo y la densidad del material) con la presión aplicada P . La pendiente de la porción lineal de la función, K , se utiliza normalmente a través de su inversa, que se conoce con el nombre de “presión de fluencia”.

Figura 73



Pueden emplearse dos métodos diferentes para obtener los datos del tratamiento de Heckel. El primero de ellos es a partir de los datos obtenidos durante la compresión, cuando el polvo se comprime en el interior de la cámara de compresión, denominado Heckel en continuo. En este caso se relaciona la presión aplicada y la fracción de empaquetamiento de la columna de polvo. Esto se realiza durante la fase de compresión, cuando el punzón se mueve hacia abajo en cuyo caso la inversa de la pendiente de la curva medida durante la fase ascendente del gráfico de Heckel, se usa para describir la deformación total del lecho de polvo, K_d . Por otra parte, la pendiente de la curva medida durante el movimiento ascendente del punzón (fase descendente del gráfico de Heckel) se usa para describir la fase de recuperación elástica rápida del comprimido durante el proceso de descompresión (Duberg y Nyström, 1985) y se conoce con el nombre de constante de deformación elástica rápida, K_e .

El segundo método es a partir de las dimensiones del comprimido medidas 24 horas después de la eyección del mismo (Heckel a presión cero), obteniéndose mediante el cálculo de la inversa de la pendiente el valor correspondiente a la constante de deformación plástica, K_p . El valor de la deformación elástica total,

Ket, se utiliza como parámetro para describir la tendencia a la deformación plástica de los materiales y viene definido (Paronen y Juslin, 1983; Paronen, 1992) por la siguiente ecuación:

$$1/K_{et} = 1/K_d - 1/K_p$$

K_{et} = presión media de deformación elástica total

K_d = presión media de deformación total

K_p = presión media de deformación plástica

Esta incluye tanto la recuperación rápida como lenta del comprimido.

El análisis de los resultados de compresión en base a la ecuación de Heckel pueden determinar el tipo de comportamiento de los materiales que se estudian. De acuerdo a York y Pilpel (1973) los materiales se clasifican en tres tipos, denominados A B y C. El tipo A es característico de los materiales que deforman por flujo plástico, el grupo B representa a los materiales que se deforman por fragmentación y el grupo C representa a los materiales con valores bajos de presión de fluencia y que a bajas presiones se aproximan a fracciones de empaquetamiento próximas a la unidad, a las cuales la ecuación de Heckel no es válida. La limitación de la ecuación de Heckel cuando se utiliza para clasificar materiales sobre la base de los distintos resultados obtenidos a partir de diferentes tamaños de partícula, ha sido puesta de manifiesto por Rue y Rees (1978) ya que depende en gran medida de la técnica empleada. El segundo problema que se plantea al emplear la ecuación de Heckel es el posible cambio de mecanismo de compactación durante la compresión del material, comportamiento que ha sido observado por Shah y col (1994) para el ácido ascórbico y el cloruro potásico.

La densidad de precompresión o fracción de empaquetamiento D_0 , es la densidad relativa del lecho de polvo cuando aparece una compresión medible (aproximadamente 10 Newtons). Los valores para los distintos lotes pueden verse en la Tabla 65.

Tabla 65

Lotes (Tiempo de molienda)	Método				
	Heckel en continuo			Heckel a P = 0	
	D ₀	D _a	D _b	D _a	D _b
0 minutos	0.230 (0.003)	0.490 (0.012)	0.259 (0.012)	0.574 (0.216)	0.344 (0.029)
1 minuto	0.229 (0.001)	0.463 (0.020)	0.234 (0.020)	0.641 (0.162)	0.411 (0.056)
5 minuto	0.236 (0.003)	0.464 (0.024)	0.228 (0.024)	0.564 (0.076)	0.334 (0.047)
20 minuto	0.266 (0.002)	0.412 (0.023)	0.146 (0.023)	0.387 (0.101)	0.121 (0.021)

Los valores de D_a son la medida de la densidad debida al llenado de la matriz y reordenamiento particular. D_b , que se define como la diferencia entre D_a y D_0 , representa la densificación por reordenamiento de las partículas. Valores bajos de D_b son típicos de materiales que sufren deformación plástica.

En principio, el mayor número de puntos de contacto entre las partículas de menor tamaño tiende a oponerse a disposiciones más compactas como lo han señalado diversos autores (Fell y Newton, 1971; York, 1978; Paronen y Juslin 1983; Roberts y Rowe, 1985 y Muñoz-Ruiz y Paronen, 1996). En este mismo sentido tendería a actuar la forma de las partículas, que tal como se ha señalado tiende a hacerse más irregular cuando aumenta el tiempo de molienda y por lo tanto a formar una columna de polvo mas cohesiva. Sin embargo, el efecto que predomina en este parámetro parece ser el contrario, es decir la densidad aumenta a medida que disminuye el tamaño de partícula (o que incrementa el tiempo de molienda). En cualquier caso, este efecto sólo es considerable (t Student, $p < 0.05$) cuando los tiempos de molienda alcanzan los 5 minutos.

La resistencia de los materiales depende del tamaño de los mismos y su "historia previa" en cuanto a la obtención de los especímenes que se ensayan (CITA). El mecanismo de deformación no puede entenderse exclusivamente en base a la naturaleza del material sino también del tamaño de partícula del mismo. Los procesos de deformación-fragmentación difícilmente pueden suponerse como etapas sucesivas, sino que más bien coexisten en cierta medida con un predominio de uno u otro.

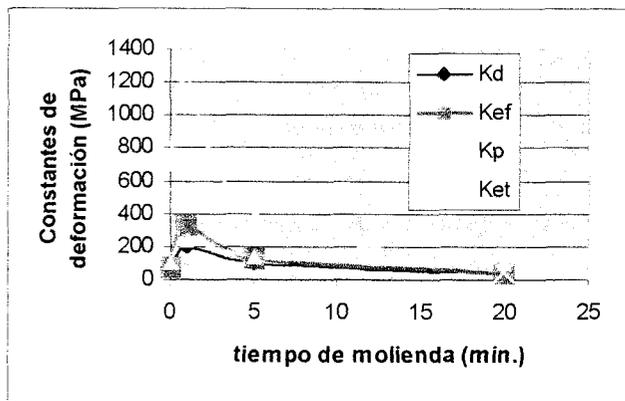
La medida de la densidad relativa durante la compresión en Heckel en continuo son medidas reales de reordenación, agrupamiento y ligera fragmentación de la partícula. Sin embargo, cuando se calcula a $P=0$, es decir, a partir de las dimensiones de los comprimidos ya elaborados, estos parámetros pueden estar más relacionados con cómo ha densificado el material posteriormente al propio proceso de compresión, en cuyo caso parece lógico pensar en base a los resultados de tamaño de partícula (Tablas 53 y 54, pags. 324 y 325), que estas densidades relativas medidas en continuo, serán muy similares para $t=0$ y $t=1$ ya que el tamaño de partícula no es marcadamente diferente. En cambio, los valores de Heckel a $P=0$, difieren en tiempo de molienda 0 y 1 minuto lo que muestra que se ha producido una fragmentación inducida por la compresión.

A tiempo de molienda 1 minuto, las tensiones acumuladas en las partículas del sólido durante la molienda no han sido suficientes para producir su fragmentación, como muestran los valores de tamaño de partícula (Tablas 53 y 54), pero sí ha producido un aumento en las grietas y hendiduras en las partículas, con lo cual, al aplicar una presión para formar el comprimido estas partículas tenderán a fragmentarse. Cuando el tiempo de molienda se prolonga, las partículas del material sí han sufrido esa fragmentación, con lo cual, las partículas resultantes tenderán a sufrir un mayor grado de deformación plástica cuando sobre ellas actúe una nueva tensión. Los valores para los tiempos de molienda 5 y 20 minutos,

presentan en ambas medidas de Heckel un comportamiento similar con una tendencia al predominio de la componente plástica.

La Figura 74 muestra los valores de las constantes de deformación en base a los distintos métodos anteriormente expuestos utilizando la ecuación de Heckel obtenidos para los distintos tiempos de molienda y por tanto distintos tamaños de partícula.

Fig 74



El cambio en el comportamiento del material tras un minuto de molienda se manifiesta de igual manera cuando se observa la constante de deformación elástica rápida. La elasticidad es menor para $t=1$ porque tiene mayor tendencia a fragmentarse y la partícula fragmentada no recupera su estado original, siendo se proceso irreversible.

El nivel de densificación de acuerdo a la figura 74 es $t_1 < t_0 \leq t_5 < t_{20}$. El nivel de densificación que se alcanza para una presión determinada no solo depende del tamaño de partícula (McKenna y McCafferty, 1981) sino del tipo de material del que se trate. Estos autores encuentran que para lactosa y celulosa microcristalina los niveles de densificación son superiores para el mayor tamaño de partícula, sin embargo, para el almidón de compresión directa son los compactos a partir de los menores tamaños de partícula los que presentan un mayor grado de

densificación. Estos resultados referidos a la parte lineal de la gráfica de Heckel ponen de relieve la discrepancia con los modelos simplistas que a veces se recogen en los textos más generales Lachman y Lieberman¹⁹⁹¹, Jimenez-Castellanos y Muñoz, 1994). En estos modelos se espera que para materiales que se fragmenten, a partir de una presión determinada, se obtengan gráficos superpuestos independientemente del tamaño de partícula del que se parte. La forma de las partículas también juega un papel importante en la pendiente que se corresponde con la reducción del volumen del lecho de polvo (Podczek y Sharma, 1996).

Ensayos de los comprimidos

A cada uno de los lotes de comprimidos elaborados se les realizan los correspondientes ensayos que nos dan idea de propiedades como la uniformidad de peso, la dureza, espesor, friabilidad y disgregación. De cada uno de ellos analizamos el efecto que ejerce tanto la presión de compactación como el tamaño de partícula. Los datos referente al material que se necesita para cada uno de ellos se recogen en el apartado Material y métodos (pag. 307)

Ensayo de uniformidad de peso.

Este ensayo pretende incidir en el estudio de las propiedades de flujo del polvo que se comprime. Según la Real Farmacopea Europea 1ª Ed. 1997, para la realización de este ensayo se necesita un total de 20 comprimidos de cada uno de los lotes de molienda a cada presión de compactación.

Según la R.F.E. 1ªEd. “la preparación cumple con el ensayo cuando el contenido de cada unidad está comprendido entre el 85 y 115% del contenido medio. Cuando esto no ocurre, o bien sólo uno de ellos supera el +-25% del peso medio, no cumple con el ensayo.

Los resultados de los lotes estudiados se resumen en la siguiente Tabla:

Tabla 66

	25 MPa	75 MPa	125 MPa	200 MPa	300 Mpa
MT=0	194.15 (6.99)	193.30 (12.98)	190.25 (8.95)	197.55 (5.81)	196.4 (9.76)
MT=1	199.75 (6.97)	197.85 (7.91)	205.40 (10.62)	203.55 (7.19)	194.75 (14.59)
MT=5	186.25 (6.97)	190.75 (7.91)	192.60 (10.62)	199.2 (7.19)	213.35 (14.59)
MT=20	205.65 (8.39)	199.9 (11.77)	195.50 (9.61)	214.2 (12.77)	209.75 (11.99)

Analizados los datos, en primer lugar a nivel individual, se ve que aunque los valores de desviación estándar de cada uno de ellos es alto, ninguno llega a sobrepasar el 15% que establece como límite la R.F.E. aunque algunos de ellos, como ocurre curiosamente con los elaborados a mayor presión, los valores casi alcanzan este límite.

Estos altos valores de desviación estándar confirman las malas condiciones de flujo de la mezcla, que ya se han puesto de manifiesto en apartados referentes al estudio reológico de las mezclas de polvo (pag) que se estudian anteriormente.

En el estudio global analizando las variaciones de peso a tiempo de molienda constante y analizando el efecto de la variación de presión de compactación, vemos que los valores son constantes, tanto en el valor medio del peso como de la variación estándar. Este efecto es similar cuando se estudia la variación del tiempo de molienda. Lo que puede destacarse como tendencia general es el aumento de los valores de desviación estándar con el incremento de la presión de compactación.

Si comparamos los resultados con los obtenidos en la medida del ángulo de reposo de la mezcla de polvo de Aceclofenaco (Pag), las mejores condiciones de flujo son para los lotes a $t=1$ y los peores para $t=5$. siendo justamente estos dos lotes los que presentan mayores valores de desviación estandar cuando se estudian los

comprimidos. Podemos resumir que las pocas condiciones favorables que presentan determinados lotes de mezcla, no se traducen a la hora de la compresión en una mejora de la uniformidad de peso de los comprimidos.

Ensayo de Resistencia a la Rotura.

Como ya se ha comentado, este ensayo mide la resistencia que presentan los comprimidos a la rotura. Los datos obtenidos de los valores de las medias y desviaciones estandar de cada uno de los lotes, medidos en Newtons, se recogen en la siguiente Tabla:

Tabla 67

	25 MPa	75 MPa	125 MPa	200 MPa	300 Mpa
MT=0	-	5.2 (1.5)	6.9 (1.6)	8.9 (0.9)	11.3 (1.7)
MT=1	-	3.7 (1.7)	7.4 (4.1)	10.6 (2.4)	8.6 (1.5)
MT=5	0.4 (0.6)	5.4 (1.2)	6.1 (1.0)	11.6 (1.6)	14.1 (1.4)
MT=20	1.4 (0.8)	6.4 (1.9)	9.2 (2.5)	12.3 (1.5)	12.3 (2.5)

Los valores de Resistencia a la Rotura aumenta conforme se incrementa la presión que se emplea durante la compresión, siendo el cambio más brusco el paso de P25 MPa a P75 MPa y el aumento es más escalonado en las restantes presiones. A su vez, cuando analizamos la variación de tamaño y mantenemos constante la presión, el aumento del tiempo de molienda también influye en la resistencia a la rotura ya que los valórese incrementan con la disminución del tamaño de partícula. Los valores más altos se alcanzan a MT=5 y 20 y a 300 MPa.

Esto podría interpretarse como que a medida que se reduce el tamaño de partícula y aumenta la presión de compactación, los comprimidos son más resistentes.

Ensayos de Espesor

Los datos de este ensayo realizado empleando la técnica establecida por R.F.E. 1ªEd., se recogen en la siguiente Tabla:

Tabla 68

	25 MPa	75 MPa	125 MPa	200 MPa	300 Mpa
MT=0	1.827 (0.014)	1.388 (0.030)	1.286 (0.027)	1.239 (0.026)	1.266 (0.061)
MT=1	1.759 (0.020)	1.451 (0.041)	1.36 (0.053)	1.260 (0.173)	1.228 (0.048)
MT=5	1.748 (0.006)	1.456 (0.094)	1.330 (0.023)	1.278 (0.034)	1.386 (0.173)
MT=20	1.949 (0.013)	1.493 (0.021)	1.335 (0.031)	1.331 (0.084)	1.312 (0.103)

Como primer dato a destacar, el descenso del espesor de los comprimidos a medida que aumenta la presión de compactación. Esto es lógico ya que a medida que se aumenta la fuerza que se emplea, las partículas están obligadas a un mayor reordenamiento y una reducción de los espacios interparticulares, dando lugar a comprimidos de igual peso, pero de menor espesor, más compactos.

Cuando analizamos el efecto que supone el tiempo de molienda y por tanto la reducción del tamaño de partícula a una misma presión de compactación, se observa un ligero aumento del espesor, es decir, los comprimidos son menos compactos, por lo que existen mayor número de huecos interparticulares.

Puede que a partir de un determinado tamaño, las partículas menores presentan tendencia a aglutinarse dando lugar a estructuras mayores que actúan como un conjunto incapaz de rellenar los huecos interparticulares.

Ensayo de friabilidad

Este ensayo permite medir la consistencia de los comprimidos y la resistencia de su superficie frente a la abrasión o ruptura por efecto del choque mecánico y/o roces. (RFE 1ªEd.).

Para la realización de este ensayo se requieren un total de 10 comprimidos de cada lote y puede considerarse que cumplen el ensayo cuando la pérdida de masa no es superior al 1% del peso inicial.

Tabla 69

	25 MPa	75 MPa	125 MPa	200 MPa	300 Mpa
MT=0	29.60	1.05	0.62	0.43	0.59
MT=1	26.30	0.35	0.34	0.26	0.27
MT=5	5.88	0.53	0.52	0.34	0.54
MT=20	3.63	0.67	0.57	0.37	0.38

Como sería lógico esperar, a medida que aumenta la presión de compactación para un tiempo de molienda determinado, disminuye el valor de friabilidad, lo que da idea de un comprimido más consistente. Sin embargo, esto no ocurre en los lotes a 300 MPa, donde los valores o bien se mantienen casi constante o aumentan, independientemente del tiempo de molienda.

Todos los lotes de comprimidos a 25 MPa no superan el ensayo aunque los valores disminuyen con el tiempo de molienda. En el resto de presiones son los lotes a $t=1$ los que presentan menores valores de porcentaje de friabilidad independientemente de la presión.

A partir de estos resultados se puede resumir que los lotes a $t=1$ son los que presentan mejores propiedades de friabilidad.

Ensayo de Disgregación

Este ensayo mide la capacidad del comprimido de disgregarse en un medio y tiempo determinado. Se emplea el equipo necesario y medio de disgregación

según lo establece la RFE 1ª Ed.. El tiempo de disgregación de cada lote , expresado en minutos, se recoge en la siguiente tabla:

Tabla 70

	25 MPa	75 MPa	125 MPa	200 MPa	300 Mpa
MT=0	-	0.39 (0.02)	0.67 (0.19)	0.53 (0.47)	0.56 (0.30)
MT=1	-	0.13 (0.15)	1.26 (1.61)	5.53 (2.54)	9.12 (13.93)
MT=5	-	0.48 (0.13)	0.81 (0.30)	2.96 (1.12)	2.22 (0.34)
MT=20	-	7.76 (14.83)	0.93 (0.16)	2.45 (0.44)	2.15 (0.37)

Los lotes a 25 MPa dan una disgregación instantánea por lo que su resultados son 0 y se recogen en la tabla como "-".

Se observa que a medida que aumenta la presión, para un tiempo de molienda determinado, el tiempo de disgregación aumenta ,lo que resulta lógico ya que los comprimidos son más compactos y existe mayor cohesión entre las partículas y por tanto resulta más difícil que el líquido penetre en el interior de los poros y favorezca la disgregación.

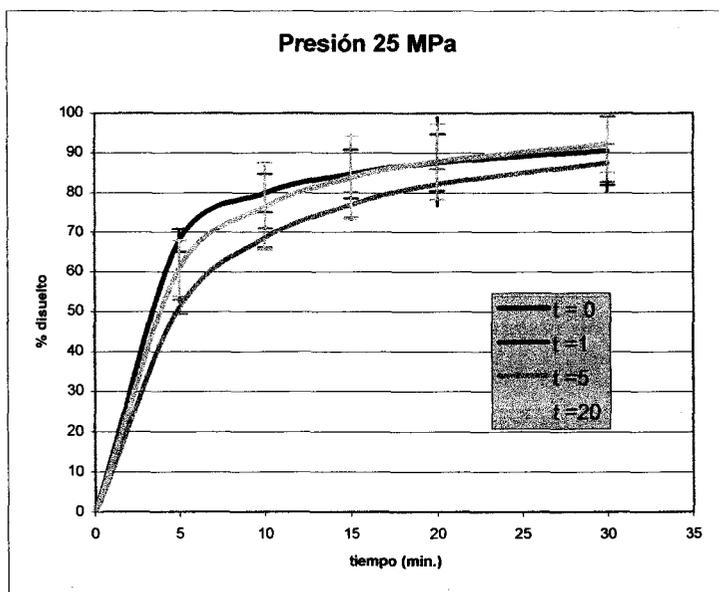
Si se analiza a una misma presión, la variación de tamaño de partícula, vemos que esta influye de modo irregular por lo que no se puede considerar un factor determinante en la disgregación. El lote de comprimidos a t=1 es el que posee mayor velocidad de disgregación para P 75 MPa aunque para el resto de las presiones es lemas tardío. Estos resultados se relacionan bien con los datos de porcentaje de friabilidad, donde es precisamente este lote el más compacto.

Ensayo de disolución

El ensayo de disolución para los comprimidos se realiza siguiendo los criterios establecidos por la *Farmacopea Europea 1ª Ed.* Los aparatos empleados se describen en el apartado Material y método (pag 313), estudiando la disolución en dos medios diferentes, un tampón fosfato pH 6.8 y otro a pH 5.5, en un total de 900 ml a 37°C. Para cada lote estudiado se requieren un total de 6 comprimidos estableciéndose como valor final los resultados de la media con su desviación estandar.

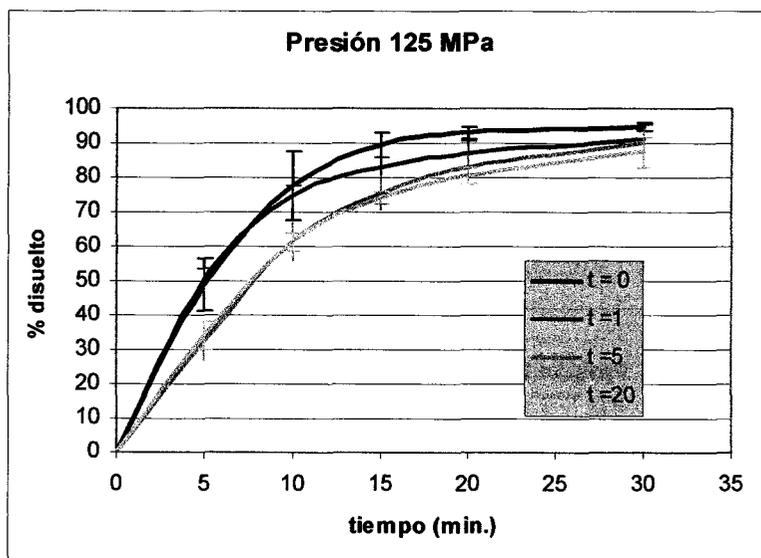
Los valores de cantidad de material disuelto en función del tiempo de ensayo de todos los lotes, en medio a pH 5.5, se recogen en las siguientes figuras:

Figura 75: velocidad de disolución para los comprimidos de los diferentes lotes de molienda, elaborados a 25 MPa.



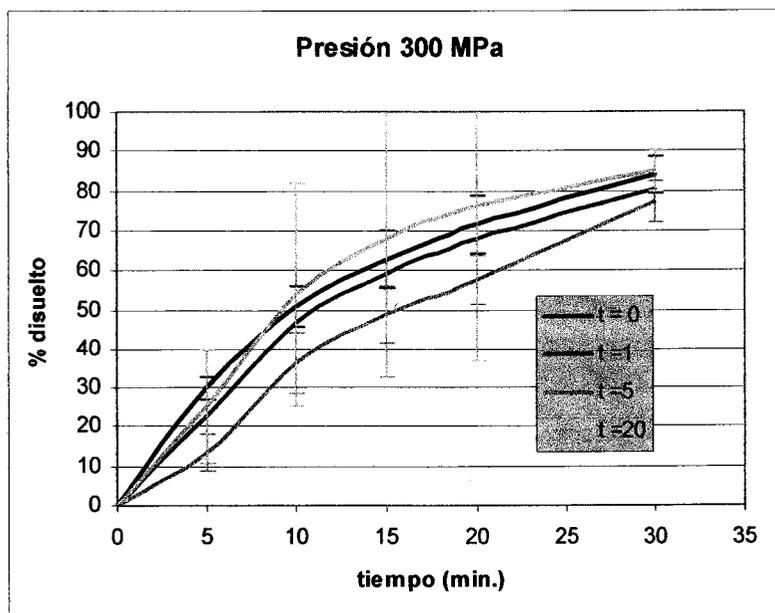
Los lotes presentan un mismo comportamiento, observándose gráficos casi superpuestos con ligeras variaciones que muestran un descenso de la velocidad de disolución conforme aumenta la fuerza aplicada durante la compresión, salvo para los lotes a tiempo 5 y 20 minutos de molienda, donde los valores se intercambian.

Figura 76: velocidad de disolución para los comprimidos de los diferentes lotes de molienda, elaborados a 125 MPa.



Sin duda el lote que presenta una mayor velocidad de disolución es el elaborado a tiempo 0, sobre todo a partir del primer tercio del ensayo. Los valores de tiempo de molienda si influyen claramente en la velocidad de disolución.

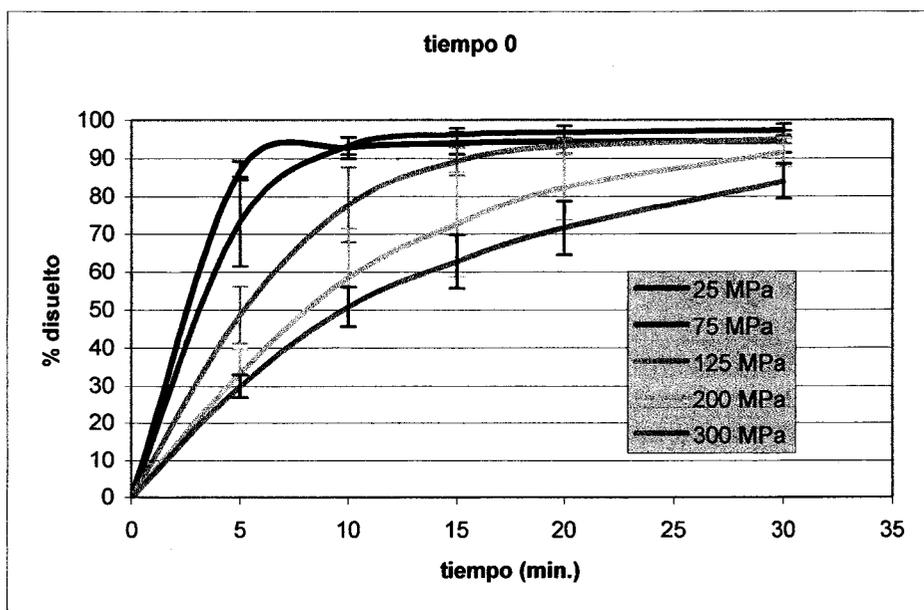
Figura 77: velocidad de disolución para los comprimidos de los diferentes lotes de molienda, elaborados a 300 MPa.



A valores altos de presión de compactación, los datos muestran que los diferentes tiempos siguen una pendiente más suave donde destaca el valor de disolución de los comprimidos elaborados a tiempo 20 minutos de molienda, cuyos resultados pasan, a partir de los 10 primeros minutos de medida, a poseer los valores más altos de velocidad de disolución, manteniendo el resto de los tiempos (0,1 y 5 minutos) una relación constante independiente de la presión aplicada.

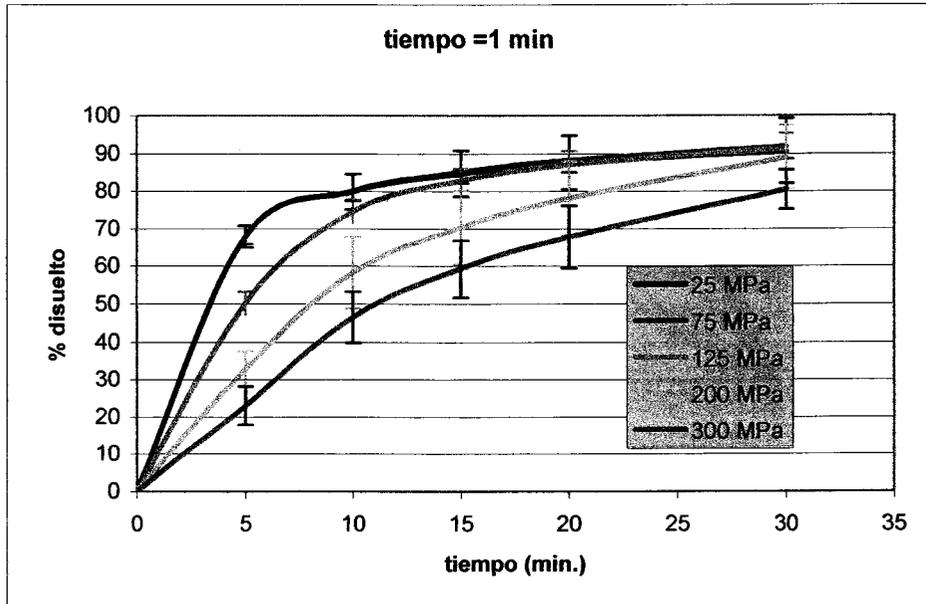
Otra forma de analizar este parámetro es a partir del estudio comparativo de la influencia de las diferentes presiones de compactación para los comprimidos elaborados a partir de un mismo tiempo de molienda.

Figura 78: velocidad de disolución para los comprimidos de material a tiempo 0 de molienda, elaborados a diferentes presiones.



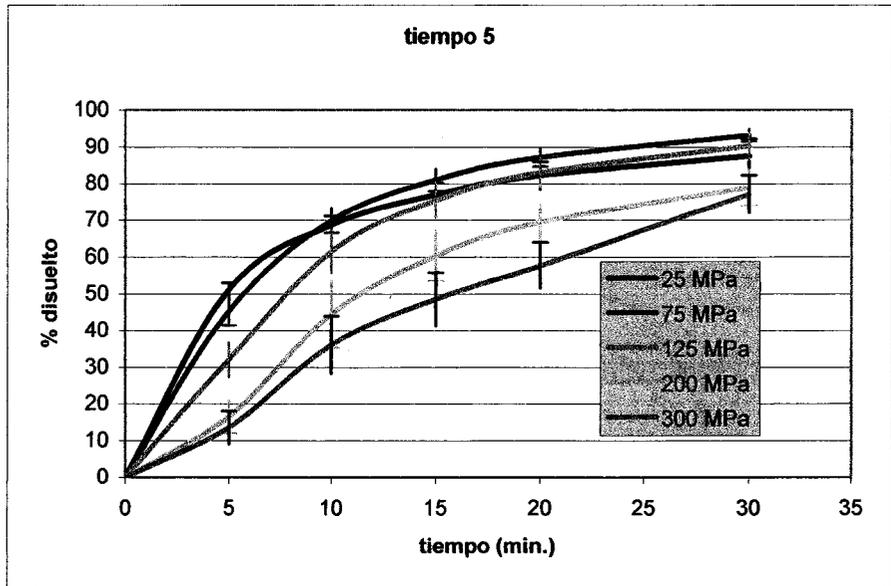
Como sería lógico imaginar, los resultados muestran que para un mismo material (lote a $t=0$) a medida que aumenta la presión de compactación, los comprimidos resultantes muestran un claro descenso de la velocidad de disolución. La figura 78 muestra cómo se suaviza la pendiente de disolución de forma escalonada.

Figura 79: velocidad de disolución para los comprimidos de material a tiempo 1 minuto de molienda, elaborados a diferentes presiones.



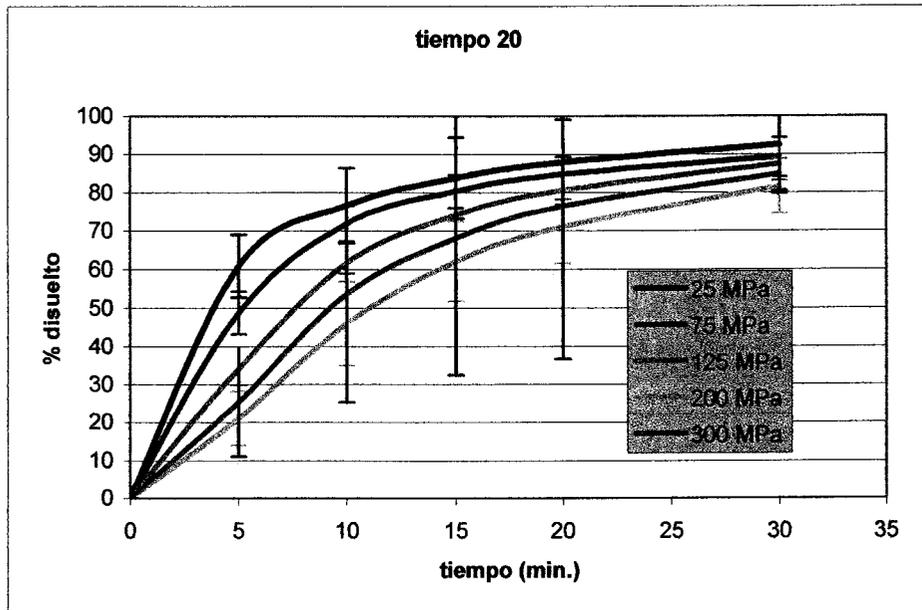
Los datos a tiempo de molienda 1 minuto presenta la misma tendencia, aunque los valores de presión 25 y 75 MPa se solapan totalmete.

Figura 80: velocidad de disolución para los comprimidos de material a tiempo 5 minutos de molienda, elaborados a diferentes presiones.



Los datos a tiempo de molienda 5 minutos presentan el mismo comportamiento aunque las curvas de disolución comienzan a tener un comportamiento algo más irregular, donde los valores de presión 25MPa pasan de ser los más altos en el primer tercio de ensayo, a tener valores inferiores a 125 MPa en el tercio final del mismo.

Figura 81: velocidad de disolución para los comprimidos de material a tiempo 20 minutos de molienda, elaborados a diferentes presiones.



A tiempo 20 minutos de molienda los valores muestran un comportamiento homogéneo en el que las pendientes de las curvas son constantes y paralelas entre sí, manteniéndose esta tónica durante todo el ensayo.

CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en este capítulo podemos concluir:

- 1.- La orientación de la partícula bajo el campo de análisis de imagen se vio modificado por el tamaño de partícula probablemente relacionada con la aparición de fuerzas electrostáticas.
- 2.- La reducción de tamaño mostró en base a parámetros de diámetros equivalentes una tendencia en fases escalonadas. La moda se ve desplazada a menores tamaños cuando el tiempo de molienda (o la energía del proceso) es suficientemente largo, siendo las partículas de mayor tamaño las que primero se reducen.
- 3.- El efecto sobre la forma de la partícula se manifiesta igualmente en forma de saltos escalonados apareciendo una relación de orden 2 cuando lo que se mide es la relación de aspecto.
- 4.- El estudio de la evolución de los radios de curvatura en función del tiempo de molienda, resultó válido para interpretar la ruptura sufrida por las partículas, a pesar de medir sólo los extremos máximos y mínimos de la misma.
- 5.- Las condiciones de molienda estudiadas produjeron principalmente una reducción del tamaño de partícula. Sin embargo, la cristalinidad del material no se vio afectada bajo dichas condiciones.
- 6.- Orientación preferente, relación de picos.
- 7.- Los parámetros relacionados con la fricción varían en función de la presión aplicada sólo para el lote sin moler, ya que durante la compresión del mismo se produce cierta fragmentación del material.

8.- El mecanismo de consolidación demuestra cómo la evolución del tamaño de partícula de Aceclofenaco se refleja en los parámetros característicos de la ecuación de Heckel. De acuerdo a ello el lote más propenso a la fragmentación sería el obtenido tras 1 minuto de molienda.

9.- Los perfiles de disolución fueron más sensibles al efecto de la presión aplicada para la elaboración del comprimido que al tiempo de molienda. El incremento de la presión aplicada retarda el proceso de liberación, mientras que el tiempo de molienda lo hace de una forma no tan manifiesta.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Lulaha Eugénica Ariz Ruiz titulada Análisis de la orientación preferente del cristal en comprimidos: efecto de la granulometría y cristalinidad en comprimidos de Aceclofenaco acordó otorgarle la calificación de SOBRESALIENTE CUM LAUDE POR UNANIMIDAD

Sevilla, 16 de Julio 2001

El Vocal,



El Presidente



El Vocal,



El Secretario.



El Vocal,



El Doctorado,

