

R-12022

T 944



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

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

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL
Comisión de Exámenes Doctorales
al Libro 61 número 59 del Libro
Composición nº 2
Sevilla, 31-10-96
Rector: *Alvaro Raffalli*

ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DE DOS
SUPERDISGREGANTES EN LA FORMULACIÓN DE
UN PRINCIPIO ACTIVO POCO SOLUBLE.

Memoria presentada por D^a Nuria Muñoz Muñoz para optar al grado de
Doctor en Farmacia

Sevilla 1996

Las 816842



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

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

Memoria presentada por D^a Nuria Muñoz Muñoz
para optar al grado de Doctor en Farmacia

Fdo.: Nuria Muñoz Muñoz

V.B.

Los Directores de la Tesis Doctoral

Fdo.: Prof. Dr. A. Muñoz Ruiz.
Prof. Asociado del Dpto. de Farmacia,
Tecnología Farmacéutica y
Farmacología.
Facultad de Farmacia. Sevilla

Fdo.: Prof. Dra. M.R. Jiménez-
Castellanos Ballesteros. Prof. Titular
de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica.
Facultad de Farmacia. Sevilla



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

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

ELISA MARHUENDA REQUENA, Catedrática y Directora del departamento de Farmacia, Tecnología farmacéutica y Farmacología de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA: que la Tesis Doctoral de título "ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DE DOS SUPERDISGREGANTES EN LA FORMULACIÓN DE UN PRINCIPIO ACTIVO POCO SOLUBLE", presentada por la Licenciada Doña Nuria Muñoz Muñoz, y dirigida por el Dr. Angel Muñoz Ruiz y la Dra. María Rosa Jiménez-Castellanos ballesteros, ha sido realizada en los laboratorios de este Departamento y da su conformidad para su presentación en el Negociado de Tercer Ciclo de esta Universidad.

Sevilla, veintiocho de Octubre de mil novecientos noventa y seis.

A ALFONSO

Agradecimientos

Cuando parecía que no llegaría este momento, escribo estos agradecimientos con las prisas de última hora. Por eso espero que si alguien queda fuera de estas líneas, sepa disculparme.

En primer lugar, gracias a los Doctores Rosa Jiménez-Castellanos y Angel Muñoz, directores de esta tesis, por la infinita paciencia y comprensión que habeis tenido con mis "tardanzas".

Mi gran ayuda durante este trabajo habeis sido M^a Carmen, Victoria, Carmen (no sé qué haríamos sin ella), Laly y Trini, Alberto y Eva en la distancia. Vuestra compañía y alegría hizo que continuara con ánimo.

No quiero olvidar a las chicas de San Sebastian, que realizaron alguno de los ensayos y siempre se interesan por la marcha de todo.

A mi marido, que en las últimas semanas se ha ganado la dedicatoria de esta tesis, con sus atenciones. Y finalmente, a mi familia que me animó siempre a llegar hasta el final.

Gracias a todos.

INDICE

INTRODUCCIÓN	3
Tipos de disgregantes.....	4
Mecanismos de acción.....	11
Efecto de los componentes de la formulación....	24
OBJETIVOS	33
MATERIAL Y MÉTODOS	37
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	51
Pruebas reológicas	51
Apéndice 1	65
Parámetros de compresión.....	87
Apéndice 2.....	109
Ensayos de comprimidos	137
Apéndice 3	157
CONCLUSIONES	193
BIBLIOGRAFÍA	195

Introducción

La disgregación puede ser definida como un proceso durante el cual un comprimido, al introducirse en un líquido apropiado, se desagrega en sus partículas constituyentes, antes de que se produzca el proceso de disolución (*Erdös, 1986*). La *U.S.P. XXIII* define la disgregación completa de comprimidos como "... ese estado en el que cualquier residuo del comprimido, excepto fragmentos de cubierta insoluble, que permanece en el cestillo, está constituido por una masa blanda sin núcleo palpable firme".

Aunque existen algunas sustancias que disgregan espontáneamente al introducir las en agua tras haber sido comprimidas (*Erdös, 1986*), lo más frecuente es que en las formulaciones de comprimidos, incluso en la cubierta de comprimidos recubiertos, vayan incluidos ciertos componentes con el propósito de romper las uniones del comprimido cuando se encuentre en un medio acuoso: son los disgregantes (*Gunsel y col., 1980*).

La función, pues, del disgregante en una formulación es la de contrarrestar la acción del aglutinante y de las fuerzas de compresión utilizadas para elaborar el comprimido. Mientras más fuerte sea el efecto del aglutinante, más eficiente debe ser la acción del disgregante, para así liberar al principio activo en los fluidos gástricos (*Visavarungroj, 1990*). En consecuencia, la disgregación del comprimido constituye a menudo un primer paso necesario para conseguir la rápida biodisponibilidad del fármaco.

Así, y en este sentido, la disgregación de comprimidos se considera importante ya desde el siglo pasado, cuando una patente de 1879 recomienda que las píldoras se perforen para que, admitiendo el jugo gástrico, sufran una mejor disgregación (*Richards, 1879*). Desde entonces han sido numerosas las sustancias utilizadas con este fin, como almidones, celulosas, etc. y modificadas posteriormente para así incrementar su potencia disgregante.

Tipos de disgregantes.

Desde hace tiempo se han estudiado distintos disgregantes, realizando comparaciones (*Gross y Becker, 1952*), aunque sin clasificarlos. Más recientemente, se describieron seis categorías básicas de disgregantes que se recogen en la siguiente tabla, con algunos ejemplos pertenecientes a cada grupo (*Peck y col., 1989*):

Tabla I: Tipos de disgregantes.

Almidones y derivados	Almidón de maíz, de patata, de arroz, de tapioca, amilosa, ultraamilopectina, almidones modificados (Sta RX® 1500, Amijel®, National® 1551), Carboximetil almidón (Explotab®, Primojel®)
Celulosas y derivados	Metilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microfina (Elcema®), celulosa microcristalina (Avicel®), carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa poco sustituida (Nymcel®), carboximetilcelulosa reticulada (Ac-Di-Sol®), hidroxipropilcelulosa (L-HPC)
Arcillas	Silicato aluminomagnésico coloidal (Veegum® HV)
Alginatos	Acido algínico, alginato sódico, alginato cálcico, alginato amónico
Gomas	Goma arábica, de tragacanto, agar, laminaria, goma guar, pectinas, pectinas esterificadas (Pectin Brunphal®, Pectin Brun NF), goma de karaya
Miscelánea	PVP reticulada (Polyplasdone® XL), resinas intercambiadoras (Amberlite®IRP 88), proteínas (caseína formaldehido(Esma-Espreng®), gelatina), enzimas, atapulgita (Smecta®), mezclas efervescentes...

Los **almidones** son los disgregantes más comunes. *Ingram y Lowenthal (1966)* atribuyen su actividad como disgregante a la existencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares formados durante la compresión y que desaparecen cuando hay un exceso de humedad. En un estudio posterior, *Lowenthal (1972a)* evalúa el efecto de la presión sobre los gránulos de almidón, mostrando que no recuperan su forma original al humedecerse con el agua.

Lowenthal y Wood (1973) muestran que la ruptura de la superficie de un comprimido con almidón como disgregante se produce cuando se encuentran aglomerados de almidón. Las condiciones que resultan más adecuadas son un número suficiente de aglomerados de almidón, baja presión de compresión y presencia de agua.

Los almidones, aunque insolubles en agua, muestran gran afinidad por ella a través de una acción capilar, provocando su expansión y subsiguiente disgregación del comprimido. En general, a mayor cantidad de disgregante menor es el tiempo de disgregación. Sin embargo, si el nivel de almidón es demasiado alto, puede inducir a pérdida de unión, cohesión y resistencia a la rotura del comprimido. Se ha sugerido, por tanto, que existe una concentración óptima de almidón para cada formulación (*Commons y col. 1968*).

National® 1551 y Sta RX® 1500 son almidones pregelatinizados que presentan un rápido hinchamiento en agua fría. Desarrollan una rápida disgregación si se añaden en el momento de la lubricación. Sin embargo, si se incorporan en el proceso de granulación en la compresión por granulación húmeda, pierden parte de sus propiedades de hinchamiento.

Uno de los mayores avances en el desarrollo de la tecnología de la compresión directa ha sido la introducción de los llamados *superdisgregantes*. Este subgrupo incluye disgregantes que se encuadran en distintos grupos de los mencionados anteriormente: un glicolato sódico de almidón (Explotab® y Primojel®), una celulosa reticulada o croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®) y crospovidona (Polypladone XL®), a incluir en el grupo miscelánea.

Estos nuevos agentes presentan la ventaja de una mayor rapidez en la disgregación utilizando menor cantidad, lo que evita los problemas de fluidez y poca resistencia a la rotura que se producen, por ejemplo, utilizando altos porcentajes de almidón. Mayor importancia tiene, si cabe, en el uso de disgregantes en compresión por granulación húmeda, al requerir frecuentemente mayores porcentajes de disgregantes, 10-20% y adición intra o extragranular dependiendo del disgregante y de la formulación (*Rubinstein y Bodey, 1976*).

Dentro de los superdisgregantes, el glicolato sódico de almidón, disponible en el mercado como Explotab® y Primojel®, es un carboximetil almidón sustituido con extraordinarias propiedades disgregantes. Así, mientras los almidones normales hinchan en agua de un 10 a un 25% de su volumen, éste hincha entre el 100 y el 300%, siendo además de los disgregantes menos afectados por la humedad, lo que le permite mantener sus propiedades de hinchamiento (*Grafy col., 1986*).

Normalmente, se prepara a partir de almidón de patata, aunque es posible obtenerlo a partir de otros almidones. De hecho, *Bolhuis y col. (1994)* realizan un estudio comparativo de glicolatos de almidón obtenidos a partir de siete variedades de almidón. La capacidad de hinchamiento es similar en todos ellos, por lo que en comprimidos elaborados con fosfato dicálcico dihidratado no es importante el origen del

almidón. Sin embargo, en comprimidos elaborados con α -lactosa, en los que la absorción de agua tiene más importancia, sí se encuentran diferencias entre las distintas variedades de almidón, siendo el de patata el que más agua absorbe. Concluyen que, aunque la *U.S.P.* no especifica el tipo de almidón a utilizar, éste puede ser un factor limitante dependiendo de la formulación en que se incorpore, y recomiendan el procedente de almidón de patata como mejor disgregante.

Las **celulosas**, como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, a pesar de haber sido estudiadas como disgregantes, no han tenido hasta hace poco gran aceptación como tales, ya que su alta solubilidad les confiere mejores propiedades como aglutinantes para su utilización en granulación húmeda, debido a que tienden a ser viscosas y adhesivas cuando se hidratan.

Por ello, el uso de la carboximetilcelulosa sódica como disgregante requiere una disminución en su solubilidad, lo que se puede conseguir de dos maneras (*Bertoni y col, 1995*):

- obteniendo derivados poco sustituidos; así, *Shah y col. (1981)* encuentran que las propiedades de disgregación disminuyen al aumentar el grado de sustitución y al disminuir el grado de polimerización.
- obteniendo derivados reticulados, lo que disminuye la solubilidad en agua, a la vez que permite al disgregante hincharse más sin perder su integridad.

Este último sistema es el empleado para la obtención de la croscarmelosa sódica, disponible como Ac-Di-Sol[®], perteneciente a los superdisgregantes. A diferencia de la carboximetilcelulosa sódica, es poco soluble, pero con gran capacidad de absorción de agua, lo que se traduce en una rápida disgregación del comprimido. Tiene por tanto un

doble mecanismo de acción, una rápida absorción de agua y una considerable capacidad de hinchamiento (*Gissinger y Stamm, 1980*).

En un estudio de 1988, *Sekulovic y col.* evalúan la eficacia de varios disgregantes (Primojel[®], Ac-Di-Sol[®], Poliplasdone XL[®], xilano y un polímero de ciclodextrina) en comprimidos elaborados con Elcema G[®] 250 (celulosa), como diluyente. Los resultados demuestran un menor tiempo de disgregación para Ac-Di-Sol[®], por lo que concluyen que es el mejor disgregante para formulaciones con este diluyente.

Otro tipo de celulosa, la celulosa microcristalina (Avicel[®]), muestra buenas propiedades disgregantes a concentraciones del 10%. Actúa permitiendo al agua entrar en el comprimido por capilaridad a través de su estructura porosa, de manera que se rompen los enlaces de hidrógeno entre haces adyacentes de microcristales de celulosa. Si la concentración de celulosa microcristalina es excesiva puede dar lugar a comprimidos que se peguen a la lengua, ya que la rápida absorción capilar deshidrata la superficie de contacto y causa adhesión (*Fox y col., 1974*).

Las arcillas, como Veegum[®] HV han sido usadas como disgregantes en concentraciones comprendidas entre 2 y 10%. Su uso en comprimidos de color blanco está muy limitado ya que con el tiempo tienden a colorearlos ligeramente. En general este grupo, como el de las gomas, no aporta demasiadas ventajas sobre disgregantes más comunes, frecuentemente más efectivos e incluso menos costosos, como los almidones y derivados, celulosas y alginatos.

Los alginatos son sustancias hidrofílicas coloidales extraídas de determinadas

especies de algas. Químicamente están disponibles como ácido alginico o como sales de este, siendo la sal sódica la más común. Tienen gran afinidad por el agua, incluso más que el almidón de maíz. El ácido alginico se usa a concentraciones entre 1 y 5% y el alginato sódico entre 2.5 y 10%.

Las gomas se usan como disgregantes debido a su capacidad de hinchamiento en contacto con el agua. También tienen propiedades aglutinantes cuando se mojan. Esto puede estar en contraposición con el efecto disgregante buscado, si se recuerda que la disgregación es el proceso contrario al que favorecen los aglutinantes. Por este motivo, al diseñar una formulación, hay que valorar cuidadosamente la cantidad de goma a utilizar, determinando en cada caso el nivel óptimo. Se incluyen en este grupo gomas tanto naturales como sintéticas, si bien no son especialmente aceptadas, por su inherente capacidad aglutinante.

Adikwu y col. (1992) evalúan las propiedades disgregantes de una goma obtenida a partir de la semilla de la especie Prosopis africana, y la comparan con almidón de maíz, resultando mejor que éste como disgregante, incluso a menores concentraciones. Su mecanismo de acción es una combinación de absorción de agua y rápido hinchamiento cuando las partículas entran en contacto con ella.

En el grupo **miscelánea** se incluyen sustancias que, teniendo habitualmente otro uso, se evalúan con el fin de su posible utilización como disgregantes. Así, se incluyen surfactantes, esponjas naturales, resinas y, sobre todo, otro de los superdisgregantes, una polivinilpirrolidona reticulada, disponible como Polyplasdone® XL.

Rudnic y col. (1985), estudiando comprimidos polivitamínicos a base de

Emcompress[®], comprueban que, al aumentar la proporción de Polyplasdone XL hasta un 20%, disminuye progresivamente el tiempo de disgregación pero se produce al mismo tiempo un empeoramiento de las propiedades de flujo, un descenso en la resistencia a la rotura y un aumento en la friabilidad de los comprimidos. Estos resultados llevan a los autores a proponer como rango óptimo de utilización de este disgregante el intervalo 1-5%.

Juslin y Paronen (1984) evalúan el xilano, un producto de polimerización obtenido a partir de xilitol que se utilizaba en industria pero no en tecnología farmacéutica, encontrando buena aptitud para su uso como diluyente y como disgregante, siendo en esto último superior al almidón Sta RX[®] 1500 comercial.

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

Mecanismo de acción de los disgregantes.

A pesar de que se han propuesto numerosas teorías sobre el mecanismo de acción de los disgregantes, ninguna de ellas explica por sí sola el comportamiento de

estas sustancias. Actualmente, aunque no hay un acuerdo total, se acepta en general que esta acción sólo puede explicarse por la coexistencia de varios mecanismos, que predominarán en mayor o menor medida dependiendo del tipo de sustancia.

Son cinco los mecanismos que resume Lowental (*Lowental, 1972b*) intentando explicar los distintos comportamientos de los disgregantes:

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

Los trabajos de *Matsumaru (1958 y 1959)* demuestran que la humectación del comprimido es un proceso exotérmico que provoca una dilatación del aire retenido en los poros, lo que conlleva la disgregación del comprimido. Se calcula, por medio del análisis térmico, el calor de hidratación de algunas formulaciones de comprimidos, determinando que es un parámetro importante a la hora de evaluar la eficacia de un disgregante, puesto que al aumentar dicho calor se reduce el tiempo de disgregación.

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

Si este mecanismo fuera decisivo, el calor que se produce durante la compresión y la eyección del comprimido podría producir una ruptura del mismo, no siendo esto así, por lo que este mecanismo supone sólo una explicación parcial.

2.- Hinchamiento.

La absorción de líquidos por parte de algunas sustancias sólidas puede

producirse a nivel capilar o molecular; en el primer caso, la penetración tiene lugar a través de los poros, mientras que en el segundo, las moléculas del disolvente se fijan a las moléculas de sólido produciendo solvatación.

La mayor parte de los disgregantes se hinchan en contacto con el agua, por lo que se ha considerado tradicionalmente al hinchamiento como el principal mecanismo por el que éstos actúan. Sustancias como goma arábiga (*Selmecki y Kedvessy, 1970*), varios silicatos (*Michalski y col. 1966*), esponjas naturales, dextranos y carboximetildextranos (*Chiwialkowska y Krowzcynski, 1968 y 1969*) y algunos almidones son ejemplos de sustancias que se hinchan al humedecerse.

El hinchamiento de las partículas de excipiente lleva consigo la absorción de un líquido, resultando en un aumento de peso y de volumen. Por tanto, es importante la capacidad de absorción que tengan estas partículas, así como su solubilidad en el líquido. Refiriéndonos al agua, en general son buenos disgregantes aquellas sustancias que absorben alrededor de un 20% y son insolubles en ella (metilcelulosa, ácido alginico, almidones de maíz, trigo y patata, etc.). Por el contrario, aquellas que absorben alrededor de un 40% de agua y son solubles en ella, aumentan el tiempo de disgregación (polímeros polivinílicos y alginato sódico), siendo considerados disgregantes pobres los que absorben poca agua (etil celulosa) (*Puech y Serraro, 1970*).

También será determinante la solubilidad del fármaco y del resto de componentes de la formulación. Distintos autores (*Jaminet y col., 1967; Graf y col. 1982*) llegan a la conclusión de que el aumento de la solubilidad del principio activo hace que disminuya marcadamente la entrada volumétrica de agua. Esto se debe a que la rápida disolución del fármaco durante el proceso de penetración da lugar a poros más grandes y de mayor volumen, así como a un aumento de la viscosidad del líquido

penetrante, disminuyendo así la eficiencia del hinchamiento.

Incluso la temperatura a la que esté el líquido puede condicionar la absorción de agua, como reflejan *Wan y Prasad (1990)* en sus estudios con metilcelulosa. Los mismos autores observan que, aunque normalmente existe correlación entre penetración de agua, capacidad de hinchamiento y disgregación, dependiendo del excipiente empleado puede no verse cumplida esta relación (*Wan y Prasad, 1986*).

Otro de los factores que afectan a la disgregación es la presión a la cual están hechos los comprimidos, ya que la consistencia que consigue el comprimido influirá en la actuación del disgregante. En principio, los comprimidos conteniendo almidón hechos a bajas presiones tienen alta porosidad y, por tanto, demasiado espacio entre las partículas. Cuando éstas se hinchan, no se ejerce ninguna presión y en consecuencia, la disgregación es lenta. A presión media, el espacio puede ser suficiente para que cuando el almidón se hinche, se ejerza presión y se produzca la disgregación. A presiones altas, se produce una disminución de la porosidad, pero también disminuye la habilidad del fluido para entrar y, por tanto, la disgregación es de nuevo lenta (*Ganderton y Fraser, 1970*). Se deberá ejercer, pues, tal presión que nos proporcione la porosidad adecuada para una buena disgregación.

Ahora bien, el almidón muestra un distinto comportamiento en función de que en la formulación vaya con acción disgregante o aglutinante. Así, mientras en mezclas conteniendo pasta de almidón de maíz, los resultados sugieren que es la propia porosidad de los comprimidos la que controla el tiempo de disgregación, en comprimidos que además llevan un porcentaje igual o superior de almidón de maíz como disgregante, es el hinchamiento de estos granos el que regula este proceso (*Hill, 1976*).

En relación con el almidón, es importante también la composición de éste, pues su capacidad de hinchamiento depende de la cantidad de amilopectina (expansiva) y amilosa (responsable de la presión osmótica), como demuestran *Czetsch-Lindenwald y col.*, 1965. Otros autores (*Borzunov y Nesmiyan, 1968; Borzunov y Shevchenko, 1969*) estudian asimismo el efecto resultante de la sustitución de parte del almidón por otros componentes como ultraamilopectina, carboximetilcelulosa o gelatina. La mezcla almidón-0.1% ultraamilopectina es la que proporciona mejores tiempos de disgregación, puesto que mientras el almidón forma los capilares, la ultraamilopectina actúa como agente de hinchamiento.

El pH es otro factor que afecta al hinchamiento; *Chwialkowska y Krowczynski (1969)* advierten que si el contenido de almidón de unos comprimidos se reemplaza por CMC ácida o sódica aumenta el hinchamiento, incrementándose éste con un aumento en el pH (*Ingram y Lowenthal, 1966*).

Pero cuando en la bibliografía se hace referencia al hinchamiento de los disgregantes a menudo se identifica el volumen de expansión o capacidad de hinchamiento con la fuerza o presión de hinchamiento (*Borzunov y Nesmiyan, 1968; Gissinger y Satm, 1980*). Es necesario, sin embargo, hacer diferenciación de estos dos términos, puesto que mientras que algunas sustancias hinchan de forma limitada, otras presentan un hinchamiento ilimitado; en principio estas últimas deberían ser los mejores disgregantes, pero en la práctica hay productos, como algunos almidones o la polivinilpirrolidona reticulada, que muestran un hinchamiento insignificante y son mucho más eficaces, lo que demuestra que la fuerza de hinchamiento no depende necesariamente del aumento de volumen.

Para cuantificar la capacidad de hinchamiento de un disgregante se utilizan diversos métodos, unos que evalúan el hinchamiento intrínseco, es decir, el aumento de volumen que experimenta cada partícula en sí, y otros que miden el hinchamiento de la masa, es decir, la capacidad de absorber agua de un lecho de polvo del disgregante (*Rudnic y col., 1982*).

Los primeros se basan fundamentalmente en la observación microscópica de las partículas (*Erdős y Bezegh, 1977*), incluso mediante técnicas instrumentales (*Caramella y col., 1984*). En general estos métodos dan información del hinchamiento de las partículas en condiciones de equilibrio.

Los segundos pueden clasificarse en métodos estáticos, como capacidad de hidratación (*Kornblum y Stoopak, 1973*) y volumen de sedimentación, y métodos dinámicos, como la absorción de agua del polvo (*Guyot-Hermann y Ringard, 1981; Van Kamp y col. 1986*), hinchamiento de comprimidos de disgregante puro (*Gissinger y Stamm, 1980*) y dilatometría (*Erdős y Bezegh, 1977*).

Mientras que los métodos estáticos dan información de la cantidad de agua absorbida hasta el equilibrio, los métodos dinámicos valoran no sólo el agua absorbida sino el proceso de hinchamiento en su totalidad, al evaluar la fuerza que se desarrolla dentro del comprimido que contiene el disgregante.

Dentro de este contexto, algunos autores (*Colombo y col., 1980, 1984; Caramella y col., 1990*) desarrollan el estudio de la eficiencia de esa capacidad de hinchamiento, con parámetros nuevos como la fuerza equivalente de hinchamiento, que expresa la capacidad del disgregante de transformar el agua absorbida en hinchamiento, y por tanto en disgregación.

Pero el hinchamiento no acaba de explicar la acción de todos los disgregantes, conclusión a la que llegan diversos autores. *Ingram y Lowenthal (1968)*, por ejemplo, opinan que el hinchamiento por sí solo no es un criterio objetivo para la evaluación de un disgregante, ya que el aumento de volumen de los granos de almidón no es suficiente para llenar los poros del comprimido y provocar la destrucción de su estructura. De hecho, *Nogami y col. (1969)* ponen de manifiesto que el almidón de patata es mejor disgregante que el de trigo a pesar de que no hincha, y *Dees (1980)* demuestra que comprimidos que presentan una absorción de agua similar y unas características de hinchamiento muy próximas, exhiben tiempos de disgregación muy variables.

3.- Porosidad.

Ya en 1908 se señala que las partículas solubles de los comprimidos son las primeras en disolver, dando lugar a un efecto de "panal" en los materiales más insolubles y provocando, por tanto, su rápida disgregación (*Vila-Jato y col., 1987*).

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

- .- La presencia de almidón aumenta la porosidad de los comprimidos.
- .- En algunos casos se observa un incremento en el valor del tiempo de disgregación a medida que aumenta la fuerza de compresión.

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

En cuanto al primer hecho comentado, está ampliamente demostrado que los almidones de patata y maíz aumentan el diámetro de poro y la porosidad (*Nogami y col., 1963 y 1967; Lowenthal y Burrus, 1971*). *Nogami y col. (1963 y 1969)* demuestran que el porcentaje de porosidad de los comprimidos está directamente relacionado con la proporción de almidón existente en la formulación, lo que justifica el hecho, ampliamente aceptado, de que un aumento de la proporción de almidón favorece la disgregación de comprimidos (*Bergman y Bandelin, 1965*).

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

También *Nogami y col. (1967)*, utilizando comprimidos de ácido acetilsalicílico de tres diferentes intervalos de tamaño de partícula, y conteniendo almidón de maíz, advierten que el porcentaje de porosidad depende de la concentración de almidón y el

tamaño de partícula del fármaco. El almidón de patata aporta resultados similares, pero las porosidades son más pequeñas. Los autores afirman que puede existir una cantidad crítica de disgregante, que depende del tamaño de partícula del AAS y del almidón o de las áreas superficiales relativas de los componentes, lo cual se relaciona con el carácter interfacial de la pared de los capilares de los comprimidos.

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

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

La velocidad de penetración de los fluidos en el comprimido es proporcional al diámetro de poro o porosidad (*Ganderton y Selkirk, 1970; Selkirk y Ganderton, 1970a*). Los almidones de patata y maíz, que incrementan la porosidad, aumentan también la penetración de fluidos en los comprimidos (*Commons y col., 1968; Ganderton y Fraser, 1970*). Conforme la porosidad o el diámetro de poro aumentan, el tiempo de disgregación disminuye (*Selmeczi y Kedvessy, 1970*). Sin embargo, no se encuentra ninguna relación entre el tiempo de penetración y de disgregación, si bien a cortos tiempos de disgregación

corresponden rápidos tiempos de penetración de fluidos.

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

Como se ve en los estudios de *Ganderton y Selkirk (1970)*, la relación entre porosidad y permeabilidad es compleja y dependiente de distintos parámetros como el llenado, cantidad de agua, tamaño del granulado y presión ejercida, puesto que las características de la estructura de un comprimido no determinan totalmente la penetración acuosa en un sistema poroso. De hecho, y según numerosos estudios, la forma de los poros y su estructura, influyen de manera muy importante en el proceso de penetración.

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

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

Sin embargo, la existencia de poros o capilares no es la respuesta completa al mecanismo de acción de los disgregantes, ya que fluidos no polares y semipolares que penetran en los comprimidos, no provocan la ruptura de los mismos (*Nogami y col., 1963; Patel y Hopponen, 1966*). Además, existen comprimidos que pueden disgregar con mínima porosidad (*Mital y Ocran, 1968; Patel y Hopponen, 1966*), e incluso se han descrito mejoras en la disgregación por efecto de un incremento de la presión (*Colombo y col., 1980*).

4.- Deformación.

La deformación que pueden sufrir las partículas en el proceso de compresión también se ha postulado como mecanismo de acción de los disgregantes, aunque sólo se ha estudiado en determinadas sustancias, como el almidón de patata.

Los granos del almidón de patata, a pesar de mostrar en general un comportamiento elástico, pueden sufrir, por efecto de la compresión, una deformación plástica (*Lowenthal, 1972a*). Estos granos deformados liberan la energía acumulada al recuperar su forma inicial tras entrar en contacto con el agua (*Erdös y Bezegeh, 1977*), habiéndose demostrado este hecho por microscopía electrónica (*Hess, 1978*). Otros autores también observan la deformación de los granos de almidón de maíz (*Lowenthal,*

1972a); sin embargo, cuando se añade agua, los granos no recobran su forma.

5.- Rotura de uniones fisico-químicas.

Las distintas uniones existentes entre las partículas una vez elaborado un comprimido deben desaparecer cuando éste disgrega. Por esta razón, son numerosos los estudios centrados en el análisis de alguna de estas fuerzas de unión durante el proceso de disgregación.

Fox y col. (1974) proponen un nuevo mecanismo para justificar la disgregación de comprimidos de celulosa microcristalina, consistente en la penetración de agua a través de los capilares y la posterior rotura de los puentes de hidrógeno que unen las fibras de celulosa. La dependencia del tiempo de disgregación de los comprimidos de celulosa microcristalina respecto a la polaridad de los fluidos disgregantes (*Reich y Gstirner, 1968*) apoya esta hipótesis.

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

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

rotura tendrá lugar cuando la razón de los componentes polares y de dispersión del líquido se iguale a los del sólido.

En los últimos años se ha intentado integrar los mecanismos comentados en una única teoría que permita hacer una interpretación general del proceso de disgregación (*Vila-Jato y col., 1987*). Para *Bolhuis y col. (1981, 1982)*, la incidencia relativa de los mecanismos de disgregación depende de las características del agente disgregante incorporado al comprimido. Cuando el disgregante es hidrófilo y su hinchamiento es poco significativo (por ejemplo, almidón o celulosa microcristalina) el proceso determinante es la penetración de agua a través de los poros hidrófilos; en cambio, si el disgregante experimenta un fuerte hinchamiento (caso de carboximetilalmidón sódico o la celulosa sódica reticulada), será éste el mecanismo dominante en el proceso de desmoronamiento, puesto que la estructura superficial del comprimido se romperá y el agua penetrará fácilmente y podrá alcanzar las partículas más internas de disgregante. Disgregantes de estas características son, en consecuencia, eficaces en bajas proporciones, pues no necesitan formar una red continua en el interior del comprimido.

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

Efecto de los componentes de la formulación.

1.-Principio activo y diluyentes.

El efecto que los componentes de una formulación pueden tener sobre el tiempo de disgregación y la actuación de los propios disgregantes es muy variable y puede llegar a condicionar su eficiencia.

Graf y col. (1982) estudian el comportamiento de cinco disgregantes en una formulación con Emcompress® como diluyente, utilizando tres principios activos de distintas solubilidades. Encuentran que para el fármaco poco soluble son más eficaces el glicolato sódico de almidón y la gelatina reticulada, mientras que para fármacos solubles, éstos son peores que la polivinilpirrolidona reticulada y la amberlita.

Chalabala y Mály (1966) también han observado este comportamiento; así, los fármacos insolubles en agua disgregan más rápidamente con almidón, mientras que aquellos que contienen fármacos solubles en agua no disgregan tan bien, debido a una disminución en la capacidad de absorción de agua del almidón. Sin embargo, la disgregación de comprimidos que contienen fármacos solubles en agua y almidón, puede verse favorecida por la adición de dióxido de sílice coloidal. Concluyen que la interacción fármaco-disgregante muestra que no existe un disgregante universal y que cada fármaco debe ser ensayado para determinar su disgregante óptimo.

Además el efecto del fármaco es más notable si está en una proporción suficientemente alta (*Chalabala y Mály, 1966; Feinstein y Bartilucci, 1966*), e incluso se señala que la naturaleza de la formulación o del fármaco puede afectar a la disgregación más que la presión utilizada para la elaboración del comprimido (*Knoechel y col., 1967*).

Por su parte, *Johnson y col. (1991)* demuestran que cuanto más altamente solubles y/o higroscópicos son los componentes de una formulación de comprimidos por granulación húmeda, mayor es la disminución en la efectividad de tres superdisgregantes (glicolato sódico de almidón, crospovidona y croscarmelosa) en promover la disolución *in vitro*.

En un estudio llevado a cabo por *Khan y Rhodes (1973)*, donde se evalúan cinco disgregantes en comprimidos que presentan como diluyentes fosfato cálcico dihidrato o complejo calcio-fosfato-carbonato, se muestra que, aunque los dos excipientes utilizados en dicho estudio tienen la misma distribución de tamaño de partícula y una química similar, la efectividad y comportamiento de los mismos disgregantes en ambas matrices es bastante diferente. Así, la eficacia de la disgregación disminuye en aquellos comprimidos elaborados con complejo calcio-fosfato-carbonato, por su mayor hidrofobicidad.

La influencia de la naturaleza del diluyente en la disgregación de los comprimidos también se pone de manifiesto en un estudio comparativo de dos variedades de celulosa microcristalina (Avicel® PH 101 y 102) llevado a cabo por *Landin y col. (1992)*. Estos autores observan que las formulaciones elaboradas con PH 102 (mayor tamaño de partícula) presentan tiempos de disgregación superiores que los correspondientes a la variedad PH 101, pero esas diferencias disminuyen al aumentar la cantidad de p.a. (prednisona). Estos resultados están de acuerdo con la cantidad de agua que penetra en la estructura de los comprimidos, justificada, tras porosimetría de mercurio, por un dominio de poros entre partículas y un diámetro de poro medio mayor para los comprimidos de Avicel® PH 101 frente a PH 102, diferencias que disminuyen al aumentar la proporción de prednisona.

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

2.- Aglutinantes.

Desde 1915 se conoce que los aglutinantes, tales como la gelatina o la cola, pueden conducir a tiempos de disgregación de 2 a 3 horas. En varios estudios se ha puesto de manifiesto la relación de los aglutinantes con el proceso de disgregación.

El distinto comportamiento de los aglutinantes puede residir en su velocidad de disolución o dispersión, que depende a su vez de la naturaleza del resto de los componentes, concentración de aglutinante y presión (*Kwan y col., 1957*). Así, los tiempos de disgregación tan altos observados con los aglutinantes tipo goma se deben a la naturaleza del propio material, el cual forma una barrera gelosa alrededor de los comprimidos, que inhibe la disgregación e incluso puede retrasar la liberación del fármaco si la concentración de aglutinante es suficientemente grande (*Huber y col., 1966*).

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

disgregación en comprimidos de sulfatiazol (*Mendes y Brannon, 1968*).

Wan y Choong (1986) estudian el efecto de la PVP en comprimidos conteniendo distintos tipos de disgregantes. La absorción de agua en aquellos comprimidos que contienen almidón y PVP disminuye al aumentar la concentración de aglutinante, así como el volumen de saturación, aumentando el tiempo de saturación. Cuando se incorporan otros disgregantes como glicolato sódico de almidón, alginato sódico cálcico, celulosa microcristalina y polivinilpolipirrolidona, se encuentra un comportamiento similar.

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

Chwialkowska y Krowczynski (1968) determinan el efecto de los aglutinantes, reemplazando el 15% de almidón por una combinación de sodio carboximetildextrano y ácido carboximetil dextrano o por sodio carboximetil celulosa y ácido carboximetilcelulosa. Cuando reemplazan el almidón en comprimidos de novalgina o de benzoato sódico con una combinación de sodio carboximetildextrano y ácido carboximetildextrano, el tiempo de disgregación aumenta al disminuir el porcentaje de almidón o al incrementarse la concentración de aglutinante. En comprimidos de aspirina y sulfatiazol, el almidón y el efecto del aglutinante son menos marcados. El reemplazamiento del almidón por una combinación de sodio carboximetil celulosa y

ácido carboximetilcelulosa conduce a un incremento del tiempo de disgregación cuando la concentración de almidón disminuye; sin embargo, este efecto no es aparente cuando se incrementa la concentración de aglutinante.

3.- *Lubrificantes.*

Normalmente, los lubricantes llevan a un incremento en el tiempo de disgregación, entre ellos el estearato magnésico, debido a la película con la que recubre las partículas, aumentando así su hidrofobicidad. *Wan y Choong (1986)* estudian el efecto del estearato magnésico en parámetros como el tiempo de disgregación. Comprueban que éste afecta negativamente a la disgregación, pero la adición previa de PVP resulta en un considerable incremento de la penetración de agua y, por consiguiente, una mejora en el proceso. Esto es debido a que la PVP recubre las partículas antes de que lo haga el estearato magnésico, evitando así que aumente la hidrofobicidad.

Visavarungroj y Remon (1990) también recogen la dependencia del efecto del estearato magnésico en relación a las propiedades de hinchamiento de los disgregantes. Teniendo en cuenta que el estearato magnésico forma una película hidrofóbica alrededor de las partículas de disgregante durante el mezclado, concluyen que los superdisgregantes (Ac-Di-Sol[®], Explotab[®], Polypladone[®] XL), debido a su gran hinchamiento, ejercen presión suficiente como para destruir la película hidrofóbica, con la consiguiente penetración de agua y disgregación del comprimido. En cambio, las limitadas propiedades de hinchamiento del almidón de patata y los almidones reticulados no son suficientes para eliminar el efecto de la película hidrofóbica, produciendo comprimidos con tiempos de disgregación largos.

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

1.- Adicionar el disgregante en una proporción suficiente para formar una red hidrófila e insoluble, continua dentro de la estructura del comprimido. En estas condiciones el agua se distribuye rápidamente en la estructura del comprimido y provoca su disgregación. La red hidrófila, intercalada entre las partículas hidrófobas, evita que se formen uniones difícilmente reversibles entre ellas, bien sea por fusión o disolución parcial en superficie y recristalización (*Ringard y Guyot-Hermann, 1978*).

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

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

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

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

Objetivos

Lo expuesto anteriormente en la introducción de este trabajo pone de manifiesto la problemática que existe con el uso de unos excipientes que frecuentemente deben ser incluidos en la formulación de comprimidos para asegurar la liberación del principio activo en el organismo.

En la actualidad, el desarrollo de nuevas formulaciones por la industria farmacéutica hace especial hincapié en la consecución de una rápida disgregación, habiéndose desarrollado incluso nuevas formas elaboradas con polvos compactados por liofilización. Una alternativa es el uso de *superdisgregantes*, útiles a bajas concentraciones y sumamente eficaces.

Sin embargo, las medidas que se llevan a cabo sobre un disgregante sólo, no son totalmente predictivas de la eficacia de la disgregación cuando este disgregante va en una formulación (*Bertoni y col., 1995*).

En la mayoría de los estudios realizados con disgregantes incluidos en formulaciones se utilizan principios activos a bajas concentraciones. Sin embargo, en este trabajo se estudia la formulación de un principio activo a altas dosis, tanato de albúmina, insoluble, y cuya liberación se ve limitada sólo por la disgregación a partir del comprimido. Para el estudio se eligen, pues, dos de los disgregantes más eficaces, incluidos en el grupo de los *superdisgregantes*, ampliamente estudiados en la literatura -aunque no en formulaciones de este tipo- y con eficacia demostrada.

El trabajo se centra, por tanto, en los siguientes objetivos:

- 1.- Estudiar las características granulométricas y morfológicas de los excipientes y principio activo, así como la reología de las mezclas resultantes de la inclusión de los dos superdisgregantes en la formulación a distintas concentraciones.
- 2.- Analizar el efecto de la concentración de disgregante y de la modificación de la presión aplicada en las propiedades de compresión, incluyendo el balance energético, las propiedades friccionales y el mecanismo de compactación de los materiales.
- 3.- Estudiar la influencia de la concentración de disgregante y de la presión aplicada sobre los comprimidos, realizando los ensayos característicos de comprimidos y prestando especial atención al tiempo de disgregación, cuyos resultados se intentan justificar mediante la estructura microporosa de los comprimidos obtenidos.

Material y Métodos

MATERIAL

En la Tabla II se recogen los nombres, composición, distribuidor y número de lote de los materiales seleccionados para la elaboración de los comprimidos:

Tabla II: Características de los componentes de la formulación.

NOMBRE	COMPOSICIÓN	DISTRIBUIDOR	LOTE
Mingtai M102®	Celulosa microcristalina	ISISA España	70821
Explotab®	Glicolato sódico de almidón	Juliá-Parera España	
Ac-di-Sol®	Croscarmelosa sódica, NF	ISISA España	5010
Estearina®L2SH	Ácido esteárico	José Escuder España	106
Syloid®	Sílice coloidal	GRACE Alemania	AI-1
----	Tanato de albúmina	Kirsch Pharma España	63059

MÉTODOS

Se utiliza la metodología habitual de todo proceso industrial de fabricación de comprimidos. Primero se abordan las características reológicas del principio activo. En función de estos resultados se seleccionan los demás componentes de la formulación dentro del grupo de los excipientes para compresión directa.

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

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

1.- CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES

1.1.- Características morfológicas o estructurales de las partículas

Todos los materiales utilizados en el estudio son observados a través de un microscopio electrónico de barrido PHILIPS modelo X20, obteniendo microfotografías de las partículas a diferentes aumentos.

1.2.- Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Una vez determinado el punto de fusión de cada uno de ellos en un Gallenkamp Melting Point Apparatus (U.K.), se realizan termogramas de los distintos componentes mayoritarios por separado (tanato de albúmina, Mingtai® M102, Explotab® y Ac-Di-Sol®). También se preparan dos tipos de muestras de las mezclas principio activo-excipientes, en proporción 1:1 y en una proporción correspondiente a la de la formulación, las cuales se analizan a temperatura ambiente y tras tres semanas de almacenamiento a 50°C.

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

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

2.- PRUEBAS REOLÓGICAS Y GRANULOMÉTRICAS

2.1.- Granulometría

Las medidas de distribución de tamaño de partícula se obtienen, dispersando las muestras por ultrasonido en medio acuoso, mediante el dispositivo Counter-Coulter LS 100. Se hacen sucesivos barridos con el haz de láser hasta que se consigue una dispersión en los

datos inferior al 1%. El análisis de los resultados se lleva a cabo mediante el programa de ordenador suministrado con el equipo.

2.2.- Densidad del material

Se utiliza un picnómetro de gases con helio como gas inerte (Stereopiconometer Quantachrome, Quantachrome, Florida USA), pesando previamente la muestra y calculando el volumen de polvo mediante la fórmula:

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

- donde:
- P_2 = Presión después de presurizar la celda.
 - P_3 = Presión leída después de añadir V_A .
 - V_C = Volumen de la celda portamuestras.
 - V_A = Volumen añadido por recipiente interno.
 - V_P = Volumen de polvo.

Con el peso de la muestra y el volumen de polvo se obtiene la densidad real. Se realizan tres replicados del proceso.

2.3.- Ángulo de reposo estático

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

medio de seis determinaciones (*Train, 1958*):

$$\tan \alpha = \frac{H}{R} \Rightarrow \arctan \alpha = \text{ángulo reposo}$$

2.4.- Ensayo de apelmazamiento

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

Con estos parámetros se obtienen las medidas indirectas de flujo de sólidos pulverulentos, V_{10} - V_{500} , Índice de Hausner y porcentaje de compresibilidad.

2.5.- Velocidad de flujo

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

Otro flujo a estudiar es el flujo másico, determinado empleando un cilindro como recipiente y llenándolo en cantidad suficiente para conseguir una columna de polvo que sobrepase 2.5 veces el diámetro interior (*Muñoz-Ruiz y col., 1993a; Danish y Parrot,*

1971). En este tipo de flujo, las partículas se mueven siempre hacia el orificio de salida desde dondequiera que se encuentren, siendo el comportamiento ideal de flujo.

El estudio de esta velocidad de flujo se efectúa mediante un sistema que constituye una patente de aplicación de nuestro grupo de investigación (*Muñoz-Ruiz y Jiménez-Castellanos, 1991*). El sistema está constituido por una balanza electrónica Mettler AE 100 conectada a un ordenador IBM PC o compatible por medio de un *interface* Mettler (011). Asimismo consta de un programa de adquisición y tratamiento de datos, que permite la obtención de parámetros característicos del material estudiado y de su mecanismo de flujo (*Muñoz-Ruiz y col., 1993a*).

3.- DISEÑO EXPERIMENTAL Y TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

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

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

Dado el gran número de términos que resultan significativos, y con el fin de simplificar la interpretación de los resultados, se ha utilizado un programa de regresión lineal múltiple secuencial (*Dixon, 1983*), que permite seleccionar entre los términos que resultan significativos en el análisis de la varianza, aquellos que contribuyen en mayor

medida a explicar y predecir los comportamientos observados. Las ecuaciones obtenidas mediante el empleo de esta técnica estadística sirven de base para la construcción de las correspondientes superficies de respuesta.

4.- ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS

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

De cada una de las formulaciones se elaboran tres lotes de comprimidos a diferentes presiones 100, 200 y 300 Megapascales, correspondientes a los subíndices 1, 2, y 3 en las formulaciones, respectivamente. La elaboración se hace en una máquina de comprimir excéntrica Bonals AMT300, a una velocidad de 30 comprimidos por minuto, fijada por el motor de la máquina, en cantidad suficiente para efectuar los correspondientes ensayos de comprimidos.

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

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

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

5.- ENSAYOS DE COMPRIMIDOS

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

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

Se utiliza balanza analítica de precisión METTLER AE 50, con precisión de 0.1 mg.

5.2.- Ensayo de friabilidad

Se toman 10 comprimidos exactamente pesados y se colocan en el friabilómetro ERWEKA TA durante 4 minutos, equivalentes a 100 revoluciones. Posteriormente se vuelven a pesar, calculándose la friabilidad expresada en tanto por ciento según la fórmula:

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

5.3.- Ensayo de espesor

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

5.4.- Ensayo de resistencia a la rotura

Se determina el valor medio de la resistencia a la rotura de 6 comprimidos usando un durómetro SCHLEUNIGER-2E (Dr. K. Schleuniger Co., Ginebra, Suiza).

5.5.- Ensayo de disgregación

Se utiliza un aparato ERWEKA ZT3, siguiendo el método propuesto por *Farmacopea Europea II edición (1988)*. En cada uno de los seis tubos del dispositivo se introduce un comprimido, sin disco. Se sitúa el conjunto en un vaso de precipitado conteniendo 900 mL de HCl 0.1 N, a una temperatura de 37° C y se hace funcionar el aparato. La disgregación se considera terminada cuando:

- a) no queda residuo sobre la rejilla
- b) si queda residuo, éste está constituido únicamente por una masa blanda, nunca un núcleo palpable y no impregnado
- c) no permanecen más que fragmentos de recubrimiento.

Se calcula el tiempo medio que los comprimidos tardan en disgregar.

6.- POROSIMETRÍA DE INTRUSIÓN-EXTRUSIÓN DE MERCURIO

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

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

Resultados y Discusión

CARACTERÍSTICAS GRANULOMÉTRICAS Y REOLÓGICAS DE LOS COMPONENTES Y LAS MEZCLAS.

En concordancia con los objetivos establecidos, el primer paso en nuestro estudio es el de determinar las características granulométricas y reológicas del principio activo que permitan seleccionar los excipientes adecuados y a la vez prever el comportamiento reológico de sus mezclas y su capacidad de compresión.

El principio activo estudiado, tanato de albúmina, es un antidiarreico de tipo astringente, siendo el ácido tánico la parte activa. Para evitar la acción del ácido tánico sobre la mucosa gástrica cuando es ingerido -debe actuar en el intestino- se han introducido derivados semisintéticos insolubles que por hidrólisis en el tracto intestinal liberan dicho ácido, siendo el más utilizado el tanato de albúmina. Constituye un tratamiento sintomático y es frecuentemente utilizado en la llamada "diarrea del viajero".

Reología

En el intestino normal, el ácido tánico no tiene mayor acción, pero en el caso de mucosas inflamadas y en presencia de diarrea, precipita la proteína del mucus formando una capa protectora que impide la acción de sustancias irritantes sobre la misma. De esta manera le ofrece a la mucosa dañada una protección mecánica, impidiendo la acción irritante del contenido intestinal, inclusive las toxinas bacterianas. Se disminuye así la actividad motora propulsiva exagerada del intestino, constituyendo la acción constipadora o antidiarreica de este principio activo (*Litter, 1988*). Al no tener que absorberse, la biodisponibilidad del comprimido dependerá, en su mayoría del tiempo de disgregación.

En la Fig. 1 (pág. 65), se muestra la distribución granulométrica del principio activo, observándose una distribución leptocúrtica con sesgo a la izquierda, de acuerdo con los valores obtenidos de los coeficientes de curtosis y asimetría (coef.kurtosis= 11.5, coef.asim.= -2.05).

Dado que el mezclado constituye una etapa clave en el proceso de elaboración de comprimidos por compresión directa y, como por otra parte es conocido el hecho de que este mezclado será tanto más eficaz cuanto más similar sea el tamaño de partícula de los componentes mayoritarios (*Artalejo-Ortega y col., 1992*), debemos encontrar un diluyente con tamaño de partícula similar al principio activo de manera que las mezclas sean homogéneas.

Se elige una celulosa microcristalina, *Mingtai® M102*, en base a resultados anteriores (*Muñoz-Ruiz y col., 1994b*), ya que este grupo de excipientes presenta buenas características de compresión, aspecto necesario si se tiene en cuenta de una parte la alta

dosificación del principio activo (70%) y de otra su difícil compactación. Este excipiente, como se puede observar en la Fig. 2 (pág. 66), presenta una distribución de tamaño de partícula cercana a la del principio activo, también leptocúrtica y con sesgo a la izquierda (M102: coef.kurtosis=3.86, coef.asim.= -1.55). En principio, su tamaño le debería permitir una buena fluidez, aunque son varios los autores que en la práctica han encontrado que esto no es así (*Muñoz-Ruiz, 1994b, Bolhuis y Lerk, 1973*).

La *morfología* y textura características de las partículas de un sólido permite conocer el posible comportamiento de éste en cuanto a su fluidez y capacidad de compactación (*Bolhuis y col., 1985; Vromans y col., 1985*). En la Fig. 3 (pág. 67) se muestra una microfotografía de las partículas del tanato de albúmina, obtenida en microscopio electrónico de barrido. Son partículas absolutamente irregulares que forman a veces aglomerados.

En la Fig. 4 (pág. 68), se observa una microfotografía obtenida de las partículas de Mingtai® M102. Es una celulosa microcristalina, de color blanco, inodora e insípida. Se compone de cristales grandes, formando aglomerados que permiten su deformación plástica (*Shangraw y col., 1981*).

Las Figuras 5 y 6 (págs. 69 y 70) muestran microfotografías obtenidas de los disgregantes en estudio, Ac-Di-Sol® y Explotab®, respectivamente. En la de Ac-Di-Sol® se observa la estructura fibrosa de las celulosas, en la que las fibras han sido fracturadas mecánicamente con el fin de conseguir que tengan menor longitud y así permitir mejor flujo y propiedades de mezclado (*Shangraw y col., 1981*).

Reología

La microfotografía de Explotab® muestra partículas redondeadas, de mayor tamaño que las de almidones habituales, con restos de cristales de cloruro sódico en la superficie, como subproducto del proceso de manufactura.

En la Fig. 7 (pág. 71) se observa una microfotografía obtenida del ácido esteárico, lubricante utilizado en la formulación estudiada. Su forma es esferoidal, presentando escamas en la superficie, descritas para el ácido esteárico en la literatura, dependiendo de su origen (*Phadke y col., 1994*).

La microfotografía de la Fig. 8 (pág. 72) corresponde al Syloid®, gel de sílice coloidal utilizado como deslizante en la formulación. El pequeño tamaño de las partículas hace que la resolución no sea tan buena. Son partículas amorfas, siendo las de mayor tamaño frecuentemente agregados de partículas más pequeñas.

Aunque existen numerosos métodos para el estudio de las interacciones entre fármaco y excipientes (análisis térmico, refractancia difusa, y espectrofotometría de infrarrojos) (*Botha y Lötter, 1990a*), las técnicas de análisis térmico constituyen los métodos de elección. Dentro de ellas, diversos autores (*Botha y Lötter, 1990a y b; Mura y col., 1995; Van Dooren y Duphar, 1983; Hassan y col., 1995*) prefieren el uso de *DSC (Calorimetría diferencial de barrido)* frente al DTA (Análisis térmico diferencial) como método preliminar, ya que permite una evaluación más rápida de posibles incompatibilidades entre los componentes de la formulación, a partir de la aparición, cambio o desaparición de picos y/o variaciones en la correspondiente entalpía.

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

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

En el Apéndice 1, págs. 73 a 76, se recogen las figuras que representan los termogramas obtenidos con DSC. Las Figuras 9-12 recogen los termogramas correspondientes al tanato de albúmina y los excipientes por separado, en muestras directas y tras tres semanas de almacenamiento a 50°C. El pico grande centrado sobre 100°C que aparece en todos los barridos corresponde al agua de las muestras que, como se puede comprobar, disminuye algo tras el almacenamiento (*Botha y Lötter, 1990a y b*).

El tanato de albúmina presenta un pico característico sobre 195°C (195.26 ± 0.06) y el Explotab® sobre 170°C (170.48 ± 0.37). No ocurre lo mismo con Ac-Di-Sol® y M102 en el intervalo de temperatura utilizado, 30-250°C. Se elige este intervalo ya que a partir de 250°C empiezan a alterarse algunos de los sólidos en estudio.

También en el Apéndice 1, págs. 77-82, las Figuras 13a y b recogen los termogramas correspondientes a las mezclas principio activo-diluyente, las Figuras 14a y b los correspondientes a las mezclas principio activo-Ac-Di-sol®, y las Figuras 15a y b los de las mezclas principio activo-Explotab® en los ensayos antes y después de tres

Reología

semanas de almacenamiento a 50°C. En ellas se pueden observar las temperaturas a las que aparecen los picos característicos; sin embargo, no se considera la inclusión del área de estos picos, ya que su pequeño tamaño induciría un error de cálculo matemático, superior a la información que podría proporcionar. En la Tabla IV (pág. 83) se recogen las temperaturas de los picos aparecidos.

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

El estudio de *Rudnic y col. (1985)* con Polypladone® XL, pone de manifiesto la influencia del disgregante no sólo en el tiempo de disgregación sino también en las propiedades de flujo y resistencia a la rotura. En estudios realizados con Explotab® y Ac-Di-Sol® (*Rudnic y col., 1981 y 1982; Sakr y Sidhom, 1988; Fenyvesi y col., 1991; Fassihi, 1989*), se proponen concentraciones bajas, entre 0.25 y 2%, como las más idóneas a la hora de conseguir un descenso significativo del tiempo de disgregación sin que se modifiquen las características de flujo ni la resistencia a la rotura o la friabilidad de los comprimidos. Otros autores utilizan concentraciones más altas de estos superdisgregantes en diversos estudios (*Faroongsarny y Peck, 1994*). Con el fin de realizar un diseño experimental y estudiar la influencia de los disgregantes en los distintos parámetros, los niveles elegidos en este estudio fueron 0, 5 y 10%.

Aunque se realiza un ensayo de *velocidad de flujo* tanto para el tanato de albúmina y el Mingtai® M102 como para las mezclas de las formulaciones obtenidas, no se recogen resultados como consecuencia de la falta de flujo de ambas sustancias, por ninguno de los orificios del recipiente. Esta falta de fluidez también se puede observar en la Tabla V (pág. 84), donde los parámetros indirectos de medida de flujo son también desfavorables.

Numerosos autores (*Mendes, 1980; Delacourte-Thibaut y col., 1982; Guyot, 1978; Goldberg, 1973; Aoki y col., 1967; Traisnel, 1971; Casahoursat, 1977*) señalan que las propiedades de deslizamiento de un polvo son tanto mejores cuanto más elevada es la velocidad de apelmazamiento, es decir, cuanto más pequeño es el valor $V_{10}-V_{500}$, estableciendo como valor máximo para una buena fluidez 20 mL..

Otro de los parámetros de medida indirecta de flujo es el Índice de Hausner, indicativo de las fricciones interparticulares y que se calcula como la razón entre las densidades tras y antes del apelmazamiento:

$$I.H. = \frac{d_{500}}{d_{10}}$$

Si en un polvo en reposo hay pocos espacios interparticulares vacíos, sus partículas pueden deslizar unas sobre otras y ese polvo fluye regularmente. Por tanto, si la diferencia entre las densidades antes y después del apelmazamiento es mínima, es

Reología

porque el reagrupamiento de las partículas es bueno y ésto se traduce en un Índice de Hausner próximo a la unidad (*Neuman, 1967; Muñoz-Ruiz y col., 1992*).

El último parámetro que orienta sobre la aptitud de un polvo para fluir es el porcentaje de compresibilidad (%C), definido por *Carr (1965)* y calculado a partir de la siguiente expresión:

$$\%C = \frac{V_{10} - V_{500}}{V_{10}} * 100$$

Cuanto más alto es el valor de %C, es decir, son necesarios más golpes para alcanzar un buen empaquetamiento de las partículas, más cohesivo es el polvo y peor flujo presenta.

Todos estos parámetros son desfavorables para el tanato de albúmina y el diluyente, con valores de $V_{10}-V_{500}$ bastante superiores a 20 mL, Índice de Hausner mayor de 1.3 y porcentaje de compresibilidad superior al 20%.

En cuanto al ángulo de reposo, también recogido en la Tabla V (pág. 84), las sustancias quedan clasificadas en los grupos 2 y 3 que establecen *Delatre y col. (1973)*, con ángulos de reposo entre 40 y 50° en el caso del principio activo y superior a 50° en el del diluyente. Aunque el valor exacto del ángulo de reposo estático depende del método utilizado, estos valores son lo suficientemente altos para indicar pobres propiedades de fluidez.

Estos resultados desfavorables en cuanto al flujo llevan a la necesidad de utilizar un deslizante, eligiendo Syloid®, ya recomendado por *Augsburger y Shangraw (1966)* para formulaciones conteniendo celulosas microcristalinas como diluyente, a la concentración de 0.1%, suficiente para su efectividad.

Tras la incorporación de Syloid®, como se puede observar en la formulación A en la Tabla VI (pág. 85), los parámetros de medida indirecta de flujo siguen siendo desfavorables, aunque se ve mejorado el Índice de Hausner. De todas formas, y de acuerdo con lo señalado por *Augsburger y Shangraw (1966)*, se decide comprobar el coeficiente de variación de peso de los comprimidos obtenidos, antes de aumentar el porcentaje de deslizante, ya que el simple conocimiento de este peso es determinante en la capacidad de deslizamiento del polvo dentro de la matriz de la máquina de comprimir.

Una vez determinada la composición de la formulación, se elaboraron las correspondientes mezclas -A, B, C, D y E- sin disgregante y con 5 y 10% de cada uno de ellos.

En la Tabla VI (pág. 85) se muestran los valores de ángulo de reposo y de los ensayos de apelmazamiento de las mezclas que contienen Ac-Di-Sol® como disgregante, y los valores de las mezclas conteniendo Explotab®, en la Tabla VIII (pág. 86). Para ver si existe cambio en los distintos parámetros a medida que se aumenta la cantidad de disgregante, se realiza un análisis de la varianza tomando como fuente de variación la cantidad de disgregante añadida. En las Tablas VII y IX (págs. 85 y 86), se recogen los resultados de los ANOVA.

Reología

En cuanto al *ángulo de reposo*, en ninguna de las mezclas se ve mejorado este parámetro, ya que no se encuentra diferencia significativa entre las medias de los valores, por lo que, en principio, no se ve influenciada esta medida por la adición de ninguno de los dos disgregantes.

Con respecto al *Índice de Hausner*, se encuentra diferencia significativa únicamente en la fórmula E ($\alpha < 0.05$), es decir aquella que contiene un 10% del disgregante Explotab[®], siendo la media de 1.20, menor que la de la fórmula A, de 1.25. El resto de las fórmulas no presenta diferencias con respecto a la fórmula A.

Otro de los parámetros analizados como indicativos de flujo, la diferencia entre los volúmenes apelmazado y no apelmazado ($V_{10} - V_{500}$) tampoco presenta diferencias significativas entre las medias de las distintas fórmulas, excepto, de nuevo, para la fórmula E ($\alpha < 0.05$) con media de 34.3 mL frente a los 43.0 de la fórmula A.

El último de los parámetros, el *porcentaje de compresibilidad*, igual que en los anteriores sólo se ve estadísticamente mejorado en la fórmula E ($\alpha < 0.05$), siendo la media de los valores de 16.87 frente a 19.86 de la mezcla A.

Aunque todo esto parece poner de manifiesto la mejora de las propiedades de flujo de la mezcla con la adición del 10% del disgregante Explotab[®], se debe ser cauto a la hora de evaluar estos resultados, debido a la falta de sensibilidad de algunas de las pruebas utilizadas, como queda de manifiesto en numerosos trabajos de investigación (Lubner y Ricciardello, 1977; Velasco y col., 1994b).

Por otra parte, *Neumann (1967)* indica en su trabajo que llevar a cabo la evaluación de las propiedades de flujo de un polvo únicamente por la medida del ángulo de reposo puede conducir a error ya que este ángulo no es una propiedad característica del sólido en estudio sino el resultado de una combinación de factores como parámetros, propiedades y distintos equipos de medida.

No cabe duda de que la velocidad de flujo es el método más fiable al ser un método directo con menor influencia por parte del operador (*Muñoz-Ruiz y Jiménez-Castellanos, 1993*). Sin embargo, en este caso, al tratarse de materiales con pobres propiedades de flujo, aporta poca información, como ya han puesto de manifiesto otros autores (*Velasco y col., 1994b*).

Aun así, y dado que en tres de las cuatro medidas indirectas analizadas, la fórmula E presenta diferencias significativas respecto a la fórmula A, podemos concluir que la adición de Explotab® a la formulación en concentración del diez por ciento parece mejorar, aunque en pequeña proporción, las propiedades de flujo de la mezcla.

Appendice 1

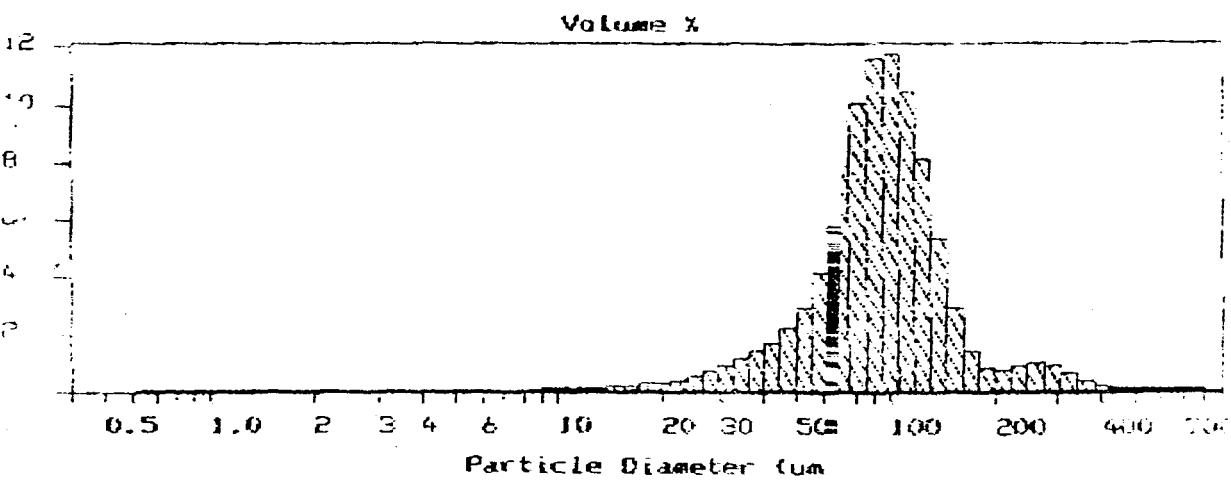


Fig. 1.- Distribución granulométrica del tanato de albúmina.
 Coeficiente de Kurtosis = 11.5 Leptocúrtica
 Coeficiente de asimetría = -2.05 Izquierda

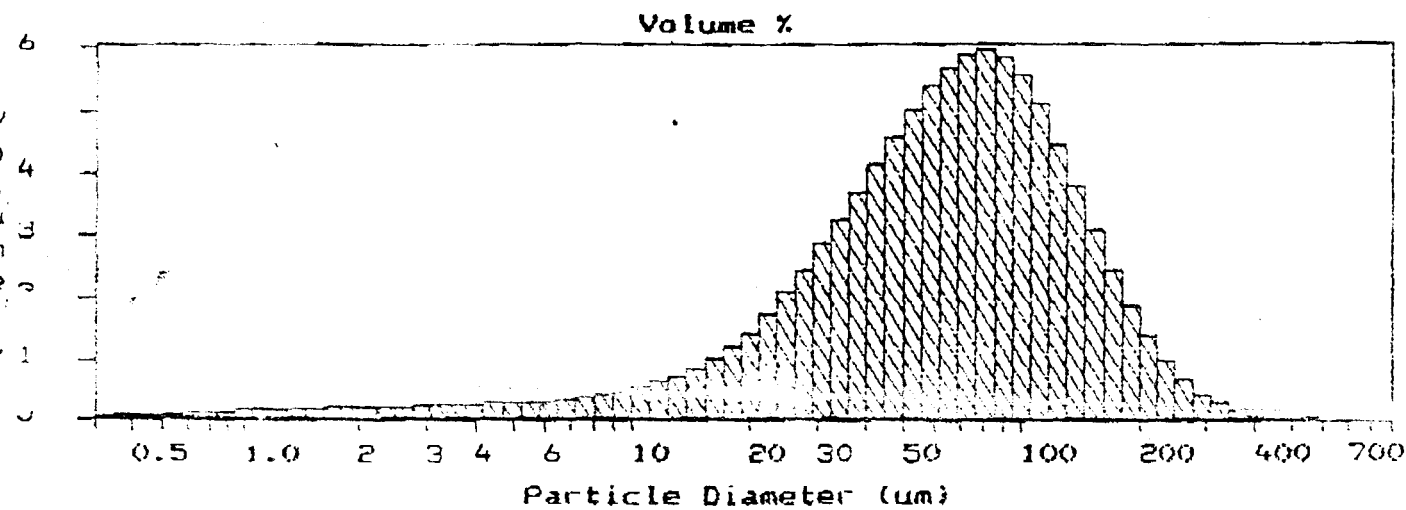


Fig. 2.- Distribución granulométrica de Mingtai® M102.
 Coeficiente de kurtosis = 3.681 Leptocúrtica
 Coeficiente de asimetría = -1.55 Izquierda



Fig. 3.- Microfotografia correspondiente al principio activo, tanato de albúmina.



Fig. 4.- Microfotografia corrispondente al diluyente, Mingtai® M102.



Fig. 5.- Microfotografía correspondiente al disgregante Ac-Di-Sol®.

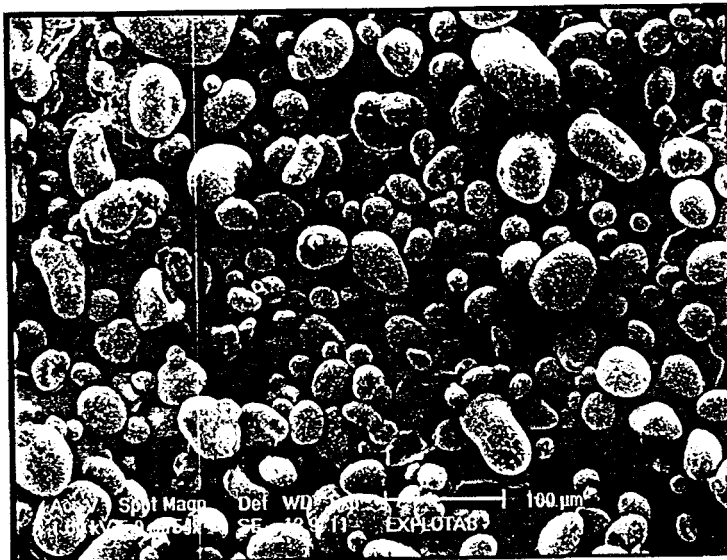


Fig. 6.- Microfotografía correspondiente al disgregante Explotab®.



Fig. 7.- Microfotografía correspondiente al lubricante, ácido esteárico.

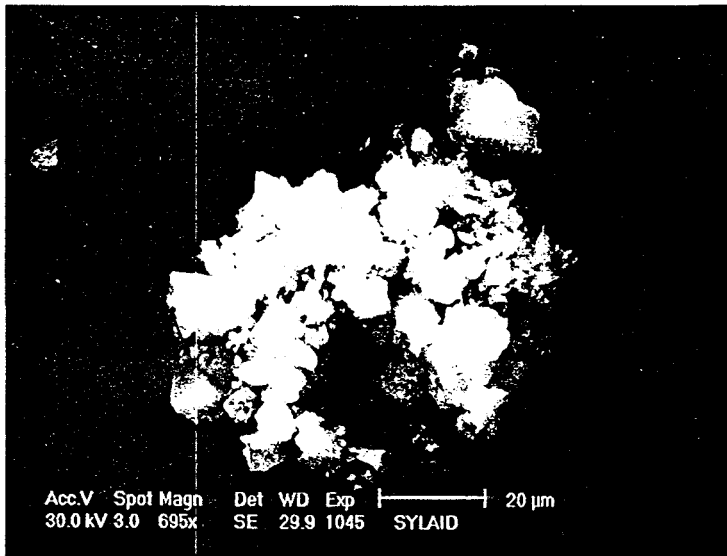


Fig. 8.- Microfotografia corrispondente al deslizzante, Syloid®.

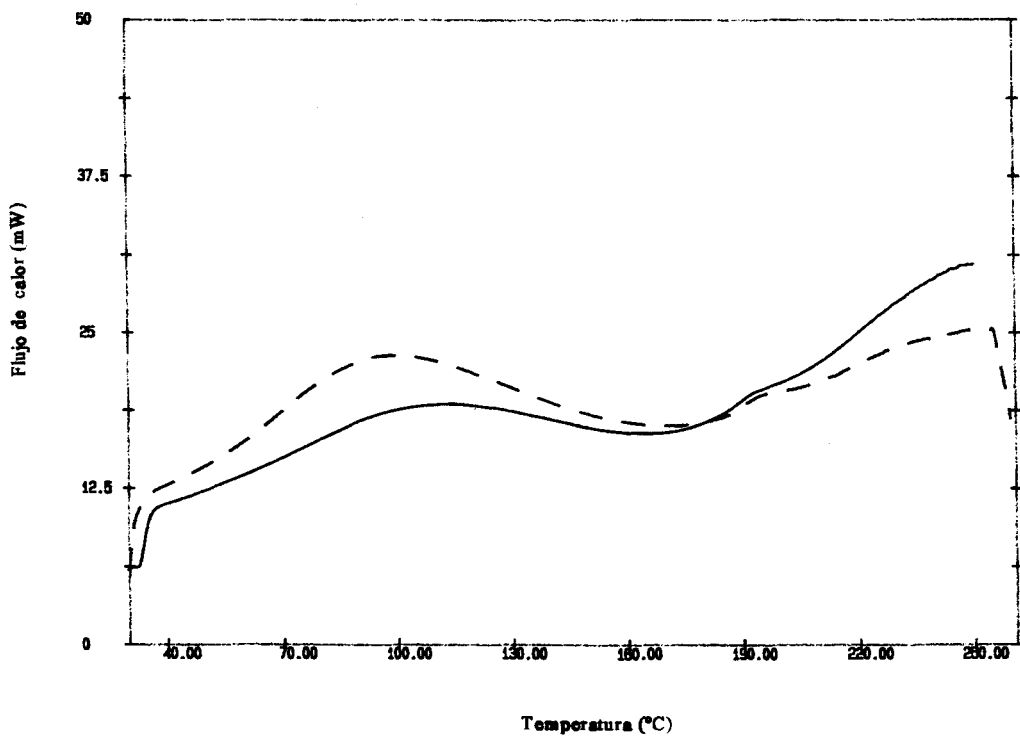


Fig. 9.- Termograma correspondiente al tanato de albúmina
 --- Prueba directa
 ___ Prueba tras almacenamiento

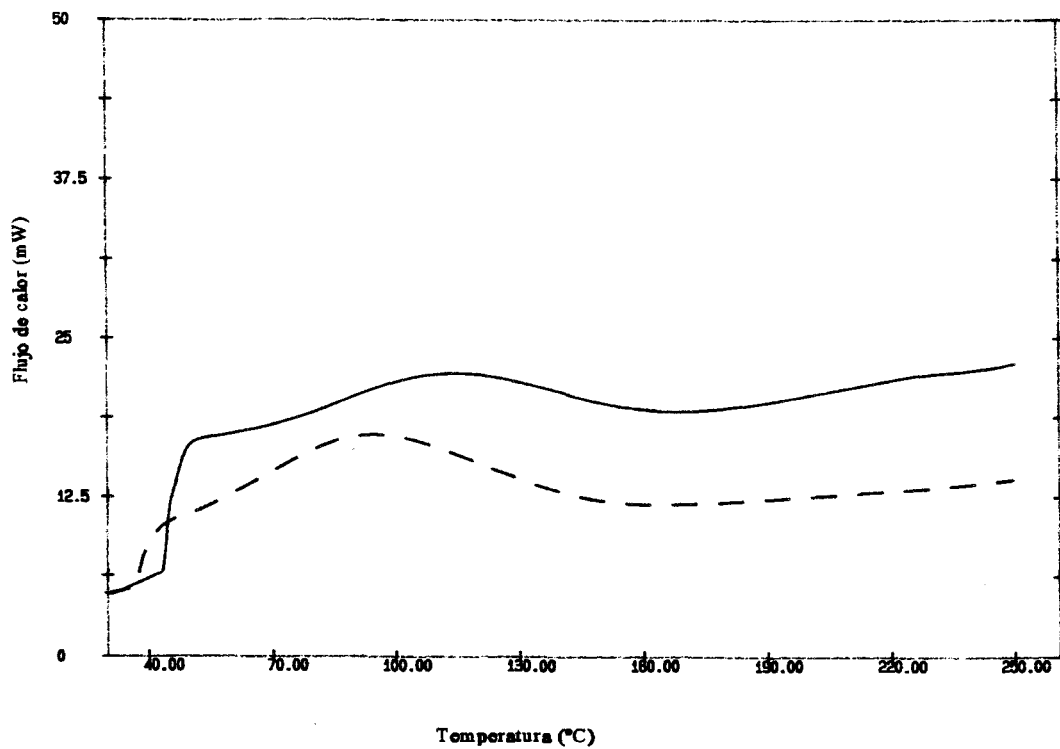


Fig. 10.- Termograma correspondiente a Mingtai® M102.

--- Prueba directa
 — Prueba tras almacenamiento

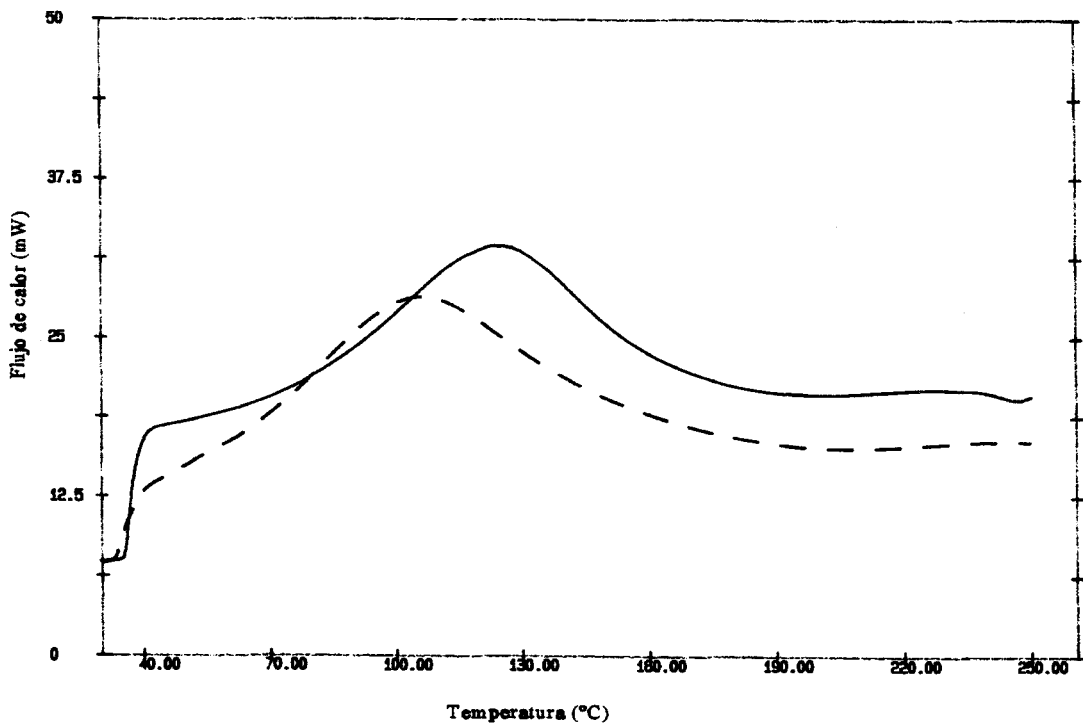


Fig. 11.- Termograma correspondiente a Ac-Di-Sol®.

--- Prueba directa
 ___ Prueba tras almacenamiento

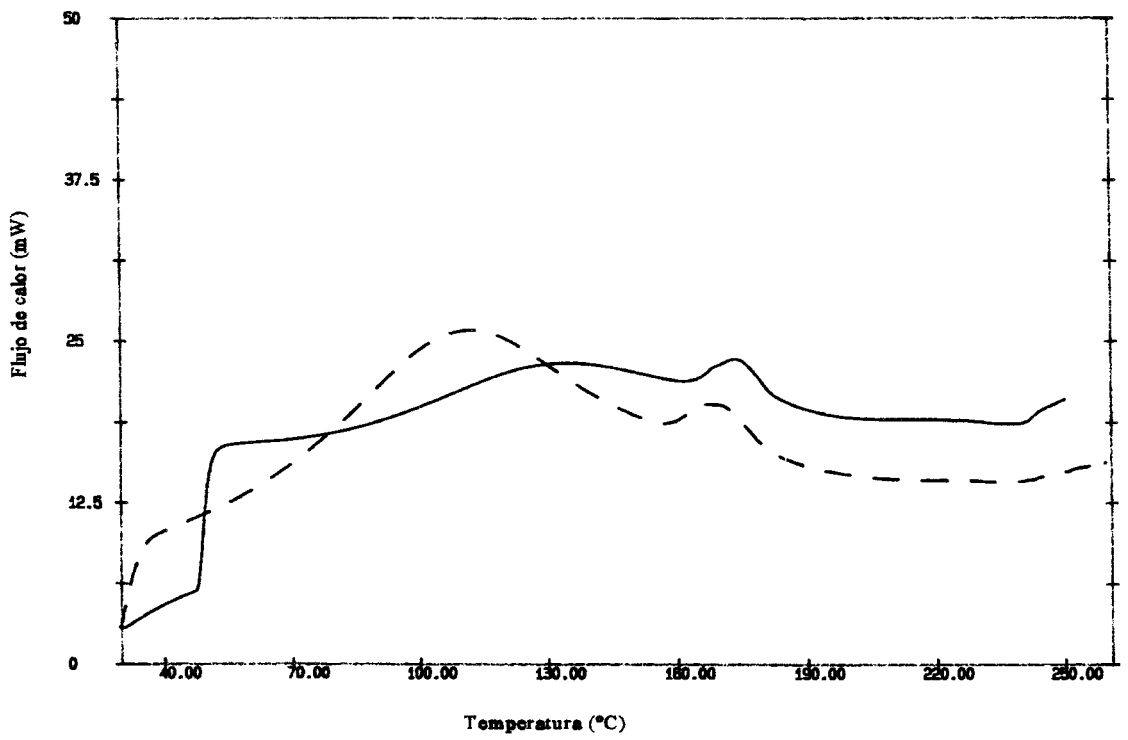


Fig. 12.- Termograma correspondiente a Explotab®.
 --- Prueba directa
 ___ Prueba tras almacenamiento

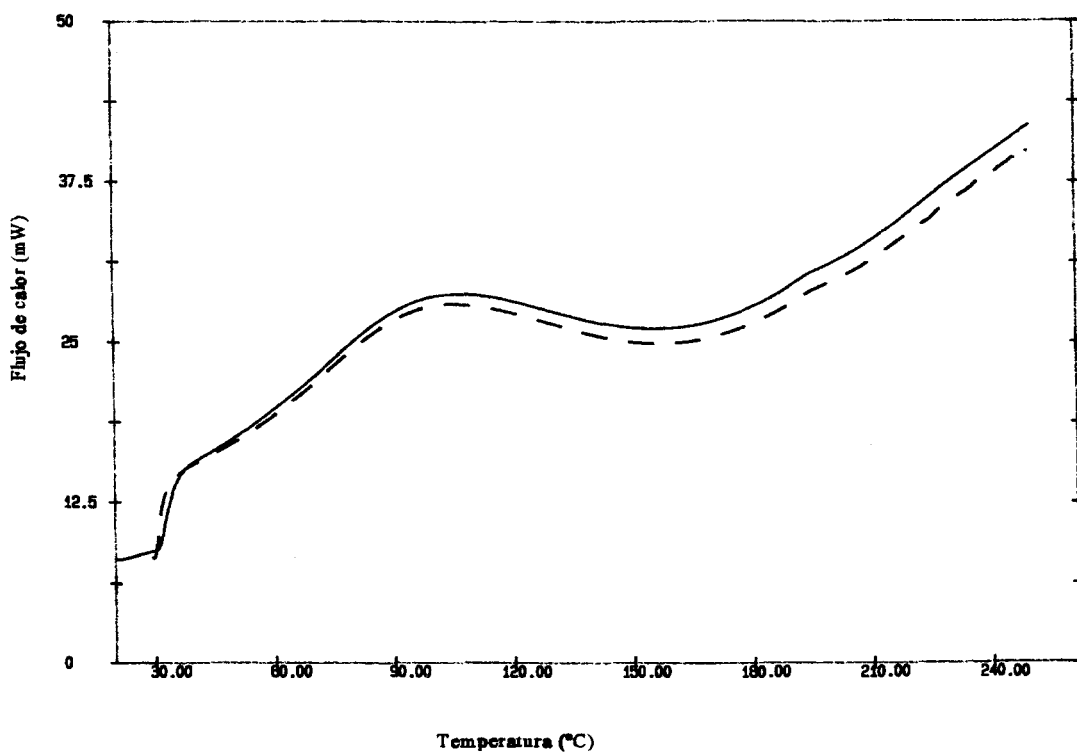


Fig. 13a.- Termograma correspondiente a la mezcla tanato:M102 (1:1)

--- Prueba directa

— Prueba tras almacenamiento

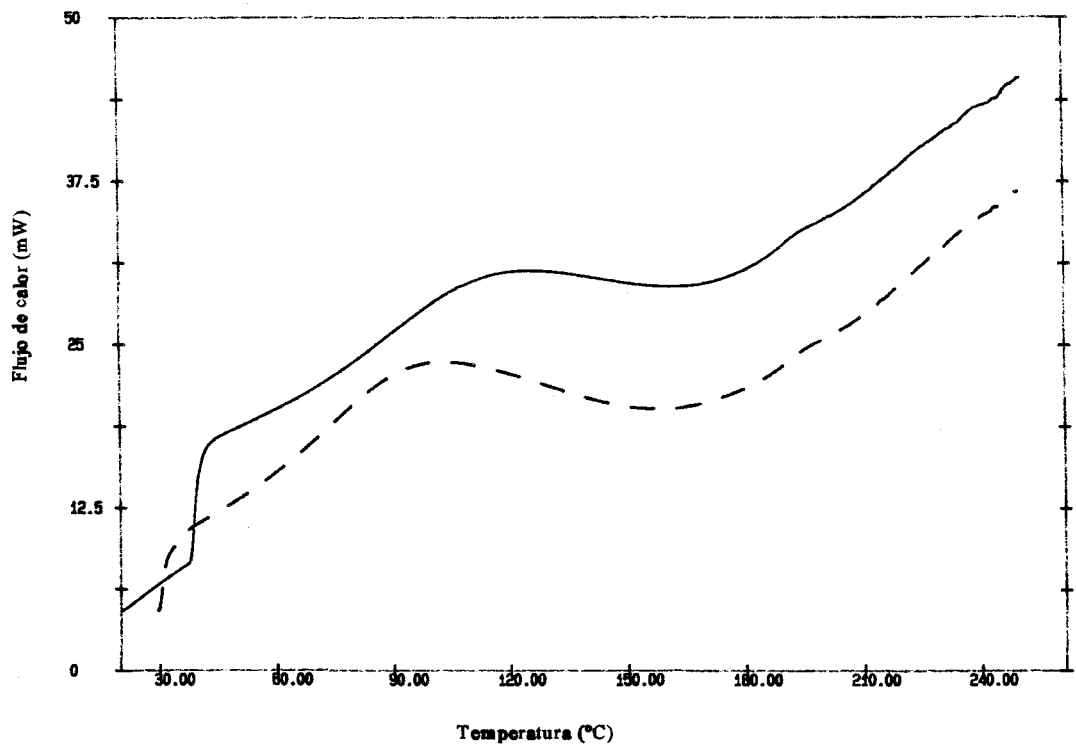


Fig. 13b.- Termograma correspondiente a la mezcla tanato:M102 (formulación)
 --- Prueba directa
 — Prueba tras almacenamiento

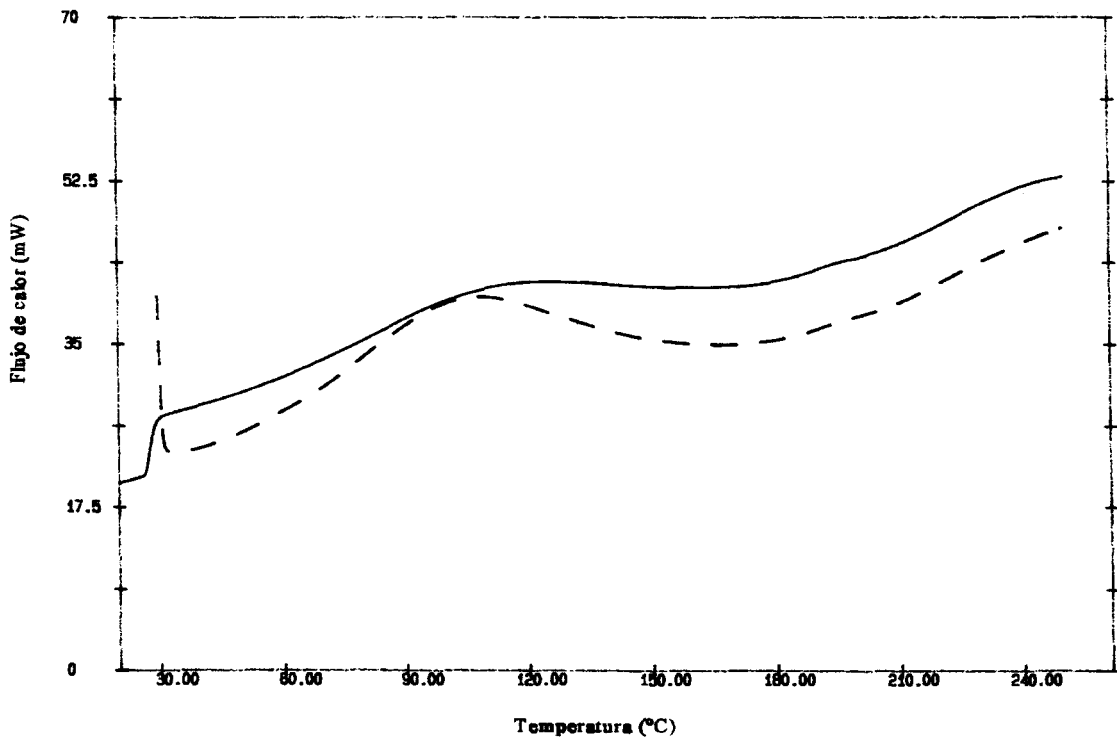


Fig. 14a.- Termograma correspondiente a la mezcla tanato:Ac-Di-Sol® (1:1)
 --- Prueba directa
 — Prueba tras almacenamiento

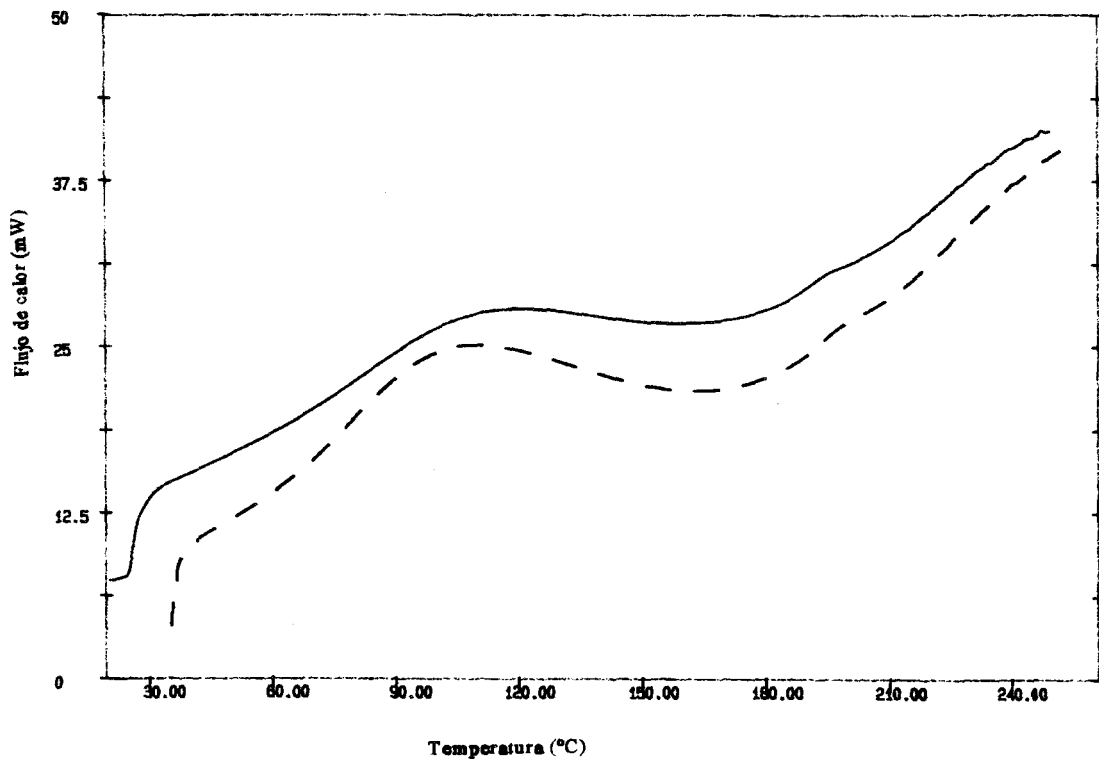


Fig. 14b.- Termograma correspondiente a la mezcla tanato:Ac-Di-Sol® (formulación)
 --- Prueba directa
 — Prueba tras almacenamiento

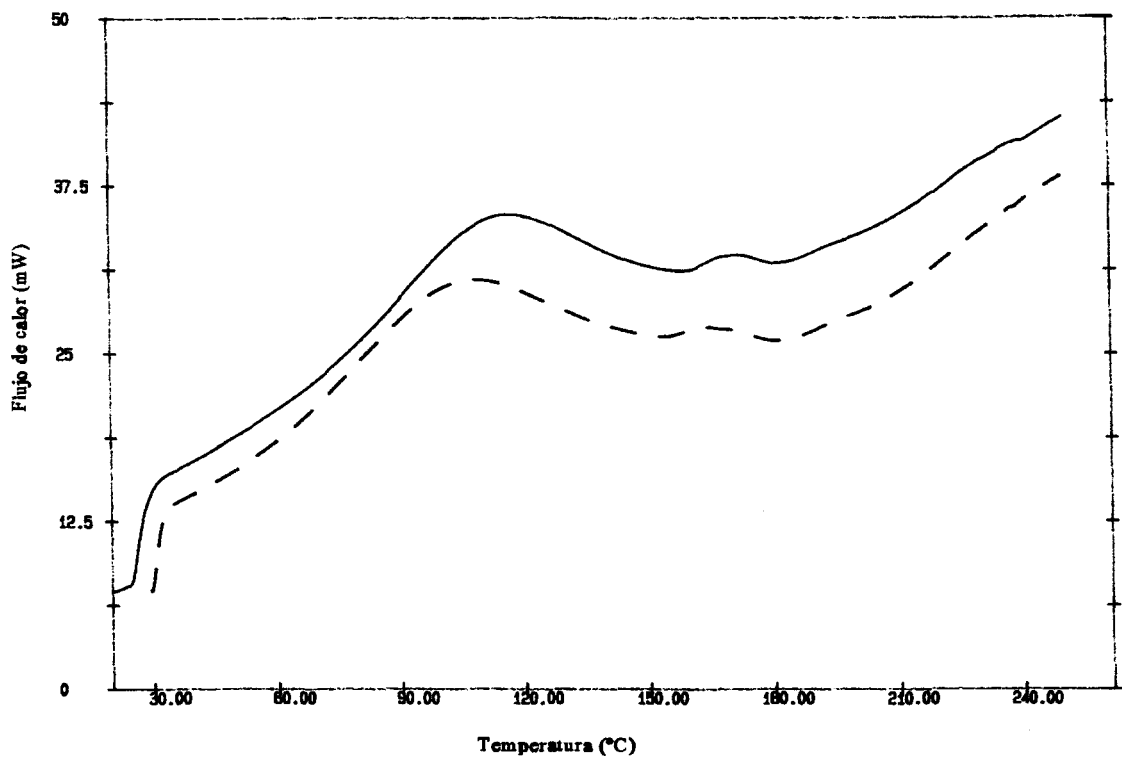


Fig. 15a.- Termograma correspondiente a la mezcla tanato:Explotab® (1:1)

--- Prueba directa

— Prueba tras almacenamiento

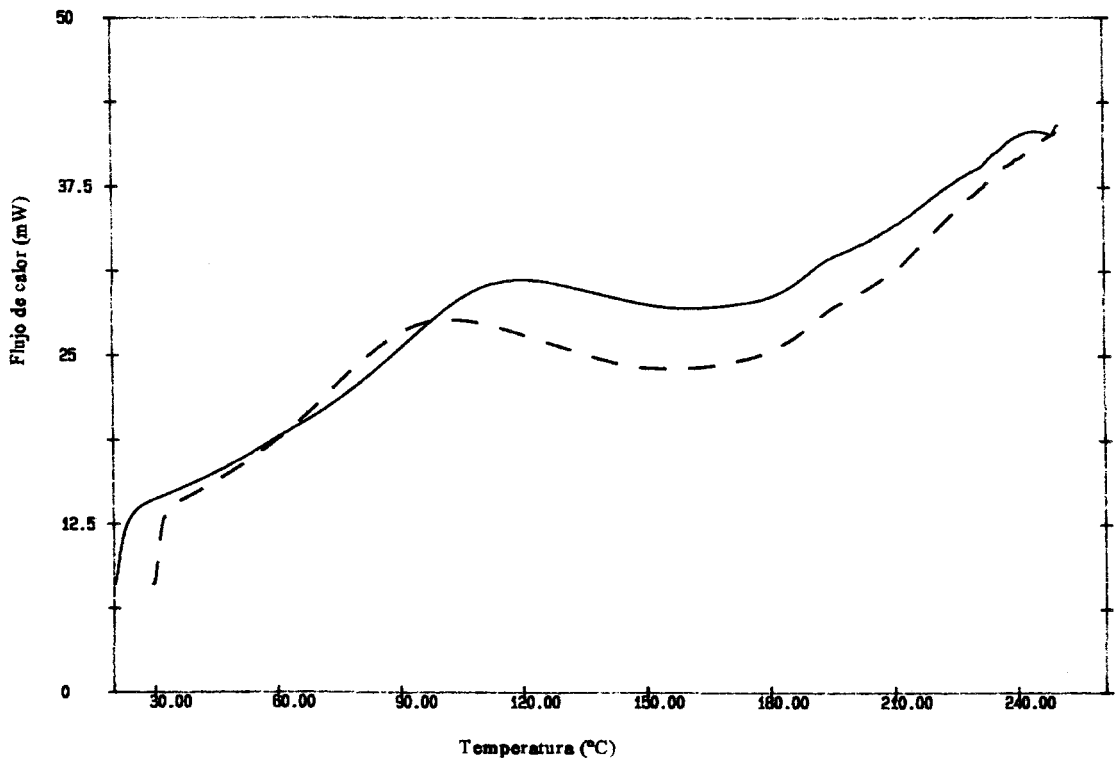


Fig. 15b.- Termograma correspondiente a la mezcla tanato:Explotab® (formulación)
 --- Prueba directa
 — Prueba tras almacenamiento

Tabla IV: Temperaturas de los picos característicos aparecidos en el análisis por DSC.

	DIRECTAMENTE		3 SEMANAS 50°C	
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 1	Muestra 2
Tanato	195.22 (1.40)	195.30 (1.59)	192.46 (0.74)	194.55 (0.65)
Ac-Di-Sol®	----	----	----	----
M102	----	----	----	----
Explotab®	170.75 (11.22)	170.22 (11.93)	174.33 (10.03)	174.34 (8.37)
Tan-AcDi 1:1	194.33 (0.24)	194.73 (0.32)	193.96 (0.42)	193.60 (0.32)
Tan-AcDi 9:1	195.97 (0.87)	196.25 (0.82)	193.80 (0.60)	193.25 (0.85)
Tan-M102 1:1	195.26 (0.52)	195.36 (0.57)	193.90 (0.53)	193.20 (0.37)
Tan-M102 5:2	194.93 (0.56)	195.73 (0.69)	193.90 (0.63)	194.00 (0.69)
Tan-Explo 1:1	170.17 (3.25) 194.13 (0.11)	170.40 (3.40) 195.32 (0.38)	171.36 (3.36) 193.10 (0.24)	171.55 (3.03) 192.00 (0.03)
Tan-Explo 9:1	194.64 (0.77)	196.24 (0.82)	193.30 (0.92)	193.50 (0.95)

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

	θ (°)	d_0 (g/cm ³)	d_{500} (g/cm ³)	$V_{10}-V_{500}$ (ml)	IH	%C	d_{real} (g/cm ³)
Tanato	45.07 (0.87)	0.419 (0.007)	0.595 (0.000)	51.0	1.31	23.29	1.226 (0.007)
M102	51.94 (1.03)	0.372 (0.069)	0.524 (0.038)	44.1	1.41	18.79	1.451 (0.004)

Tabla VI.- Pruebas reológicas (media (d.e.)) de las distintas formulaciones elaboradas con tanato de albúmina, Mingtai® M102, Ac-Di-Sol®, Syloid® y ácido esteárico.

	θ ($^{\circ}$)	d_0 (g/cm ³)	d_{500} (g/cm ³)	$V_{10}-V_{500}$ (ml)	IH	%C	d_{real} (g/cm ³)
Fórmula	47.00	0.430	0.579	43.0	1.25	19.86	1.303
A	(1.32)	(0.006)	(0.003)	(3.6)	(0.02)	(1.31)	(0.101)
Fórmula	46.51	0.433	0.590	47.3	1.28	21.79	1.344
B	(1.82)	(0.005)	(0.004)	(1.5)	(0.01)	(0.65)	(0.122)
Fórmula	48.58	0.438	0.595	44.0	1.26	20.73	1.439
C	(1.77)	(0.008)	(0.007)	(1.0)	(0.00)	(0.17)	(0.065)

Tabla VII.- Resultados de los ANOVA correspondientes a los parámetros de reología teniendo como fuente de variación el porcentaje de Ac-Di-Sol® añadido.

Parámetro	F de Snedecor
Ángulo de reposo	2.53
$V_{10}-V_{500}$	2.84
Índice Hausner	3.84
% Compresibilidad	3.88

Tabla VIII.- Pruebas reológicas (media (d.e.)) de las distintas formulaciones elaboradas con tanato de albúmina, Mingtai® M102, Explotab®, Syloid® y ácido esteárico.

	θ ($^{\circ}$)	d_0 (g/cm ³)	d_{500} (g/cm ³)	$V_{10}-V_{500}$ (ml)	IH	%C	d_{real} (g/cm ³)
Fórmula	47.00	0.430	0.579	43.0	1.25	19.86	1.303
A	(1.32)	(0.006)	(0.003)	(3.6)	(0.02)	(1.31)	(0.101)
Fórmula	48.54	0.435	0.600	46.0	1.28	21.63	1.337
D	(1.03)	(0.008)	(0.018)	(4.3)	(0.03)	(2.10)	(0.042)
Fórmula	48.27	0.457	0.593	34.3	1.20	16.87	1.353
E	(2.32)	(0.007)	(0.004)	(2.3)	(0.01)	(0.97)	(0.041)

Tabla IX.- Resultados de los ANOVA correspondientes a los parámetros de reología teniendo como fuente de variación el porcentaje de Explotab® añadido.

Parámetro	F de Snedecor
Ángulo de reposo	1.48
$V_{10}-V_{500}$	8.85**
Índice Hausner	6.87**
% Compresibilidad	7.33**

(**) Significativo para $\alpha < 0.05$

CARACTERÍSTICAS DE COMPRESIÓN DE LAS MEZCLAS EN ESTUDIO

En las últimas décadas se ha puesto de manifiesto el interés que presenta la instrumentación de máquinas de comprimir, llegando a ser un método indispensable de control de la formulación y de la fabricación de comprimidos. Esta instrumentación permite la adquisición de datos referentes a los desplazamientos y fuerzas de los punzones superior e inferior. Gracias a ello, se pueden calcular parámetros que permitan estimar la influencia de principios activos y excipientes en la formación de comprimidos (*Muñoz Ruiz y col. 1994a y b; Velasco y col. 1994*).

Para estudiar las características de compresión de las distintas mezclas obtenidas se eligen, como parámetros representativos de fricción y balance energético, los siguientes:

Compresión

- coeficiente de lubricación (R)
- fuerza máxima de eyección (Fmax)
- trabajo neto aparente (W_{NA})
- porcentaje de plasticidad (%P)

Los valores obtenidos en la elaboración de los distintos lotes de comprimidos se recogen en las tablas X (Ac-Di-Sol® a 0, 5 y 10%) y XI (Explotab® a 0, 5 y 10%) de las págs. 109 y 110 en el Apéndice 2.

Con el fin de comprobar la influencia de los dos factores en juego (presión aplicada y concentración de disgregante) sobre cada uno de los parámetros en estudio, se realizan, por un lado los análisis de la varianza, ANOVA, para cada parámetro, recogidos en el Apéndice 2. Igualmente, se encuentran recogidas en el Apéndice 2 las representaciones de las superficies de respuesta que se obtienen tras la regresión múltiple de los valores recogidos para cada caso.

** Coeficiente de lubricación.*

En ciclos de compresión en los cuales sólo uno de los punzones se encuentra en movimiento, parte de la fuerza ejercida por el punzón activo (en movimiento) se transmite al otro punzón (pasivo). Igualmente, aparece otra fuerza que se opone a la fuerza aplicada y que se debe al rozamiento de las partículas del lecho de polvo con las paredes de la matriz y los punzones.

Compresión

Este tipo de ciclos de compresión es el que se produce en las máquinas de comprimir excéntricas. En dichas máquinas, se ha venido usando la relación entre las fuerzas medidas en el punzón inferior (F_I) y el punzón superior (F_S), como parámetro indicativo del rozamiento o fricción entre partículas y partes de la máquina.

El coeficiente de lubricación (R), se ha definido como la relación existente entre las fuerzas antes mencionadas, cuando éstas son máximas (*Nelson y col., 1954*):

$$R = \frac{F_I}{F_S}$$

La fricción será, por tanto, menor cuanto más cercano a la unidad esté este coeficiente. Este parámetro es dependiente de la presión aplicada y de las dimensiones del comprimido (*Hölzer y Sjögren, 1978; Fessi y col., 1986*) de modo que adquiere valores inferiores con espesores mayores. Esta definición de coeficiente de lubricación o fricción corresponde sólo a la situación de fuerza máxima (*Polderman y De Blaey, 1971*).

En la Figura 16a (pág. 111), se encuentra representada la superficie de respuesta obtenida para el parámetro coeficiente de lubricación correspondiente a las mezclas con Ac-Di-Sol® como disgregante. El efecto más significativo sobre las propiedades de fricción es la concentración de disgregante, como se observa en el ANOVA correspondiente (pág. 113), resultando una curva de tipo parabólica en función de la concentración, lo que hace pensar que, además de su papel disgregante, el Ac-Di-Sol®

Compresión

pudiera rodear a las partículas del fármaco con un cierto efecto lubricante.

El comportamiento de las mezclas bajo compresión ha mostrado, en la mayoría de los casos, un comportamiento no aditivo, es decir, no predecible a partir de las características de cada componente y de la proporción en que van en la formulación (*Seikh-Salem y Fell, 1981*).

La sustitución de un porcentaje de diluyente de la formulación por el mismo porcentaje de disgregante es, al fin y al cabo, una mezcla de excipientes, y no tiene, por tanto, por qué mostrar un comportamiento lineal o continuo de los parámetros en estudio. La diferencia entre la naturaleza de los excipientes favorece la existencia de interacción (*Seikh-Salem y Fell, 1981; Vromans y Lerk, 1988*) cuando se llega a un determinado porcentaje de sustitución.

La naturaleza de las partículas expuestas al rozamiento con las paredes de la matriz y punzones puede verse modificada al incorporar el disgregante en la formulación. *Velasco y col. (1994)* encontraron que la adición de disgregantes a distintas variedades de fosfatos dicálcicos modificaba la fricción de las mezclas, siendo mayor esta modificación cuando se utiliza Explotab® como disgregante. El efecto estudiado puede ser similar aunque en nuestro caso el material de partida es distinto. Una cantidad intermedia de disgregante originaría un empaquetamiento caracterizado por exponer partículas que presenten un menor rozamiento que las del fármaco sólo. Esta disposición que se produce a concentraciones intermedias, tiene igualmente efecto sobre otras propiedades de los comprimidos y el mecanismo de consolidación de las mezclas.

Compresión

La presión, tal como señalan *Fessi y col. (1986)*, aumenta el coeficiente de lubricación al disminuir la mínima distancia entre punzones y mejorar, por tanto, la transmisión de las fuerzas. No obstante, este efecto no es igual para todas las concentraciones de disgregante, sino que se observa más marcado al 10%. La posible disminución en el coeficiente de lubricación a bajas presiones puede relacionarse con la transición desde un lecho poco compacto a un sólido parcialmente compactado. Este comportamiento puede observarse cuando aplicando la ecuación de Unckel para la transmisión de fuerzas (*Unckel, 1945*), se observa una transición cuando comienza la compactación.

El mismo comportamiento en cuanto a la presión aplicada es observado en la superficie de respuesta correspondiente a las mezclas con Explotab® como disgregante (Fig. 16b, pág. 112). En relación al efecto de la concentración, es más marcado cuando el grado de densificación es menor, tendiendo a igualarse o ser independiente cuando se sobrepasa el límite de densificación de las mezclas. Esto se observa también en otras propiedades mecánicas, donde se produce un cambio al sobrepasar éste límite. Por encima de este límite la concentración de disgregante parece no tener efecto en este parámetro.

* *Fuerza máxima de eyección.*

Durante la producción de comprimidos en máquina de comprimir rotatoria, la fricción sólo puede estimarse a partir de la fase de eyección del ciclo de compresión de la máquina. En esa fase no se producen los rozamientos entre las partículas sino sólo

Compresión

entre el sólido ya formado y las paredes de la cámara de compresión. Así, el parámetro más característico es la fuerza máxima de eyección, definida como la fuerza máxima del punzón inferior durante la eyección del comprimido (*Bolhuis y col., 1980; Waring y col., 1987*).

Los resultados encontrados demuestran que todas las mezclas cumplen ampliamente los requisitos propuestos por *Bolhuis y Lerk* en 1973 y recogidos por *Concheiro y col. (1987)*, en que se establece que los valores de la fuerza de eyección deben ser menores de 750 N. Los resultados obtenidos se pueden ver en las tablas X y XI (págs. 110, 111).

En la superficie de respuesta correspondiente a este parámetro utilizando Ac-Di-Sol® como disgregante (Fig. 17a, pág. 114), aunque el coeficiente de correlación es bajo, la ecuación resultante es bastante sencilla, ya que un aumento de la presión aplicada se traduce en un aumento de la fuerza de eyección, como encuentran otros autores (*Hölzer, 1981; Sadjady y Rubinstein, 1993*). Sin embargo, hay autores que, en estudios realizados con algunos excipientes del tipo de las maltodextrinas, encuentran que la presión aplicada no modifica la fuerza de eyección del comprimido (*Muñoz-Ruiz y col., 1993c, Charlez y col., 1996*).

También se puede observar en la superficie de respuesta cómo a una determinada presión, cercana a la presión máxima, la fuerza de eyección alcanza también un máximo. A partir de esta presión crítica, deja de existir la relación entre fuerza aplicada y de eyección, como ya encontraron *Delattre y col. (1976)* y se hace prácticamente constante.

Esta presión crítica se ha relacionado con la máxima capacidad de compactación del material objeto de la compresión; las características de recuperación elástica del material influyen marcadamente en la fase de eyección del comprimido, lo que se ve reflejado más adelante en algunos de los ensayos realizados a los comprimidos. La matriz sufre directamente la presión radial ejercida por el comprimido, que será mayor cuanto mayor sea la presión aplicada.

La fuerza máxima de eyección no se ve afectada por la concentración de disgregante, ya que no resulta ser significativo en el correspondiente ANOVA (Tabla XIV, pág. 116). Por este motivo, no se introduce en el análisis de regresión.

En el caso de los resultados de las mezclas conteniendo Explotab® como disgregante, los valores obtenidos se encuentran comprendidos en el mismo intervalo que los de las mezclas con Ac-Di-Sol®. El efecto del lubricante, aunque varía según la concentración y la presión aplicada para cada uno de los disgregantes, es del mismo orden de magnitud, siendo por tanto similares los valores de la fuerza de eyección.

La superficie de respuesta correspondiente para las mezclas de Explotab® (Fig. 17b, pág. 115), demuestra que aquellas formulaciones con un contenido mayor de este disgregante son menos sensibles a la variación de la fuerza de eyección con la presión aplicada. Al incrementar el contenido de este disgregante hasta un 10% parece observarse un comportamiento similar al observado para las maltodextrinas, es decir, una independencia o incluso una disminución en la fuerza de eyección con la fuerza aplicada (*Muñoz-Ruiz y col., 1993c*).

Compresión

Por otra parte, la posibilidad de la existencia de un límite de deformación plástica (*Cartensen y Toure, 1980*) a una presión algo inferior a los 300 MPa, produciría compactos con un nivel de densificación a los que no afectaría en gran medida la concentración de disgregante.

** Porcentaje de plasticidad.*

Una forma de estudiar el comportamiento de los materiales ante la compresión es a partir de la plasticidad (%P) o capacidad de aprovechamiento de la energía aplicada (*Doelker, 1978*). El porcentaje de plasticidad, (*De Blaey y Polderman, 1971; Stamm y Mathis, 1976*), se calcula a partir de la expresión:

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

donde W_{NA} : trabajo neto aparente

W_{EXP} : trabajo de expansión.

Mientras mayor sea este porcentaje de plasticidad, mejor capacidad de compresión tendrá el material, ya que el trabajo aplicado por la máquina se emplea mayormente en la formación de enlaces de distinta naturaleza entre las partículas que den lugar a comprimidos consistentes.

En cualquier caso este porcentaje de plasticidad está referido a la compresión y descompresión del material durante un único ciclo de compresión. No obstante, del

cálculo de la relación del trabajo inferior con respecto a las diferencias de los trabajos transmitidos al punzón inferior durante la primera y segunda compresión se puede definir igualmente una plasticidad del material (*Doelker, 1980*).

La plasticidad calculada mediante el análisis de la doble compresión resulta independiente de los fenómenos tiempo-dependiente relacionados con la expansión del material durante la descompresión (*Doelker, 1980*). La recuperación elástica del material no parece completarse hasta un tiempo considerablemente posterior a la compresión. No obstante, la secuencia en la recuperación elástica inmediata y la recuperación elástica total, siendo medida esta última 24 horas después de la eyección, para distintos materiales (*Muñoz-Ruiz y Paronen, 1996*) muestra la misma tendencia.

Este tipo de cálculo se prefiere a aquel que no tiene en cuenta la pérdida por fricción en el balance energético (*Amstrong y Morton, 1978*).

La plasticidad del material debiera calcularse comparativamente para la misma consistencia de los materiales en estudio (*Stamm y Mathis, 1976*). No obstante, al incrementar la presión aplicada, el grado de densificación del material va en aumento, hasta un límite para el cual las tensiones a las que se somete al material, originan una deformación momentánea que desaparece al liberarse la tensión.

El aprovechamiento energético en el caso de las formulaciones que contienen Ac-Di-Sol® se muestra independiente del contenido del disgregante y con una escasa variación mientras la presión aplicada es baja, como se puede observar en la superficie de respuesta correspondiente (Fig.18a, pág. 117). A presiones altas, sin embargo, la

Compresión

plasticidad decae hasta llegar a los 300 MPa.

En la superficie de respuesta correspondiente a las mezclas de Explotab® (Fig. 18b, pág. 118), se aprecia, en efecto, una influencia de la concentración de disgregante. La plasticidad engloba el efecto de la fricción de las partículas de la mezcla objeto de la compresión con las paredes de la matriz y punzones en un doble sentido. Por una parte, el trabajo neto se calcula al restar del trabajo aplicado el trabajo de fricción, pero al mismo tiempo, una menor fricción facilita que se produzca una mayor expansión (Ragnarsson y Sjögren, 1983, 1985). El efecto de la fricción a presión baja puede tener cierta influencia en la plasticidad y originar una compleja respuesta de las mezclas que contienen Explotab®.

** Trabajo neto aparente*

El trabajo neto aparente (W_{NA}) es indicativo de la energía requerida para la elaboración del comprimido, excluyendo tanto el trabajo de expansión como el de fricción. Se puede calcular de acuerdo a la siguiente expresión (Doelker, 1978):

$$W_{NA} = W_S - W_{EXP} - W_{FRIC}$$

Sin embargo, el trabajo de fricción puede ser calculado de diferentes maneras, por un lado puede hacerse como la diferencia entre el trabajo aplicado por el punzón superior y el trabajo transmitido al punzón inferior (Doelker, 1978). De otra forma,

puede calcularse por la expresión que *Järvinen y Juslin (1981)* desarrollan para el trabajo de fricción, en la que se tiene en cuenta el distinto desplazamiento de las sucesivas capas de partículas en el lecho de polvo, y no el desplazamiento del punzón superior.

En general, diversos autores han puesto de manifiesto que al calcular el trabajo neto aparente utilizando el trabajo de fricción propuesto por *De Blaey y Polderman (1970)* se sobredimensiona la fricción existente, ya que se incluye el incremento de trabajo del punzón superior, cometándose cierto error en el cálculo final (*Järvinen y Juslin, 1974 y 1981; Ragnarsson y Sjögren, 1983*).

Los resultados obtenidos por estos autores con distintas mezclas formuladas para comprimidos, demuestran que el trabajo de fricción, calculado de acuerdo a la ecuación de *Järvinen y Juslin*, es aproximadamente la mitad que el calculado según *De Blaey y Polderman*. Al ser la relación entre los trabajos calculados por las dos ecuaciones prácticamente constante, el cálculo del aprovechamiento energético en base al trabajo de fricción de *De Blaey y Polderman* en este estudio mostrará la misma tendencia que al calcularse por la expresión de *Järvinen y Juslin*.

Como se puede observar en la superficie de respuesta correspondiente al trabajo neto aparente (Fig 19a, pág. 120) para Ac-Di-Sol® como disgregante, el trabajo necesario para comprimir las distintas formulaciones se ve incrementado con el aumento de la presión aplicada para una misma formulación. Como el trabajo es la integral del producto de la fuerza aplicada por el diferencial del desplazamiento, es lógico que en la ecuación correspondiente aparezca un término lineal positivo en la presión.

Compresión

La tendencia que muestra la superficie de respuesta en cuanto a la concentración de disgregante se puede relacionar con una menor fricción entre las partículas y la cámara de compresión a concentraciones intermedias, que se pone de manifiesto con un mayor valor del coeficiente de lubricación. Sin embargo, a alta concentración el valor del coeficiente de lubricación observado es menor, por lo que, al ser mayor la fricción, el aprovechamiento de la energía vuelve a ser menor.

Al incorporar el disgregante, probablemente como consecuencia de la disminución de la cantidad de diluyente en la fórmula, se pone de manifiesto la necesidad de aplicar un mayor trabajo para la obtención de comprimidos.

En el apéndice 2 se incluyen las curvas fuerza-desplazamiento de los distintos lotes a las distintas presiones (Figs. 20-24, pág. 123-127). El aprovechamiento energético del lote que contiene el 5% de Ac-Di-Sol® presenta un comportamiento característico que se observa en la Fig. 21. Cuando la presión aplicada es de 300 MPa se observa un límite en la densificación, reflejado en el solapamiento que se produce entre las curvas de compresión y descompresión.

La deformación que sufren las partículas, constituidas por hábitos cristalinos, tiene un límite que se corresponde con la no existencia de espacio alguno entre ellas. A su vez, existe otro segundo límite de deformación que es aquel en el que la compresión intermolecular, la compresión intramolecular y todas las posibles torsiones particulares son superadas (*Doelker, 1988*). La superación de este límite se traduce en una falta de aprovechamiento de la energía empleada, lo que explicaría el solapamiento de las curvas.

Compresión

En las gráficas fuerza-desplazamiento correspondientes a los lotes con Explotab® como disgregante se observa cómo se supera este límite de deformación produciendo el solapamiento de la curva de compresión con la de descompresión, tanto al 5 como al 10%. Conforme aumenta la concentración de disgregante en la fórmula, ese límite de deformación se alcanza antes. En la superficie de respuesta correspondiente al Explotab® para el trabajo neto aparente (Fig. 19b, pág. 121), éste aumenta de manera casi lineal con la presión aplicada hasta llegar a la presión que consigue el límite de deformación. Esta presión es inferior cuando la mezcla contiene un 10% de disgregante.

En base a estos resultados se pone de manifiesto la mayor influencia de la concentración de disgregante a altas presiones. El disgregante parece no contribuir a la densificación del material hasta un nivel de compactación elevado.

Mecanismo de compactación de las mezclas

El conocimiento del modo de consolidación de los materiales ofrece gran información para el desarrollo de nuevas formulaciones. Durante la compresión se producen transformaciones físicas que afectan a las propiedades mecánicas de los comprimidos resultantes. Para la determinación de este mecanismo de consolidación se han utilizado varios métodos, siendo uno de los más usados el basado en la ecuación desarrollada por *Heckel (1961a y b)*, que asume que la densificación de una columna de polvo sigue una cinética de primer orden en la que los poros serían los reactivos y el producto sería el aumento de densidad conseguido al eliminar dichos poros

Compresión

(densificación). La ecuación utilizada es la siguiente:

$$\ln \frac{1}{1 - D} = kP + A$$

donde D es la densidad relativa del compacto a la presión P. La presión media de deformación plástica total (*yield pressure*) (P_y) es la inversa de la pendiente de la parte lineal de la curva ($1/k$) obtenida al representar $\ln(1/1-D)$ frente a P.

Con esta ecuación podemos obtener datos de las distintas partes de la curva. En primer lugar, de la parte ascendente de la curva, correspondiente a la fase de compresión, se obtiene la presión media de deformación total (P_y). En segundo lugar, de la parte descendente, que se corresponde con la descompresión, se obtiene la presión media de recuperación elástica (*Duberg y Nyström, 1985*).

En este estudio, la porción lineal de las gráficas de Heckel comienza tras una curvatura inicial en el intervalo de presiones de 0 a 100 MPa. Así, para los materiales ensayados, la ecuación de Heckel fue solamente válida en una parte restringida del proceso de compresión. Especialmente cuando la densidad de los materiales bajo compresión se aproxima a la densidad real, la función parece tender a infinito.

El método de mínimos cuadrados se usó para obtener la pendiente y la ordenada en el origen. Además, fue determinada la porción lineal de la función de Heckel separadamente para las partes ascendente y descendente de la curva. Para una primera estimación de la linealidad de la función, se calculó la derivada de la función, eligiéndose

el intervalo cuya derivada de la función fuera lineal. La porción lineal de la función se determinó sobre la base del mejor ajuste de datos consecutivos al modelo lineal. El criterio para estimar el ajuste fue obtenido por la F de Snedecor entre el modelo y los residuos. La porción lineal coincide con el grupo de datos sucesivos con el mayor valor de F.

Otro método para obtener datos de mecanismo de compactación es a través de las dimensiones del comprimido una vez que ha salido de la cámara de compresión, utilizando también la fuerza aplicada (*Fell y Newton, 1971*). Esta medida de presión indica la tendencia del material a deformar plásticamente.

Los valores de la función obtenidos con los datos de la compresión se ajustaron mejor a la ecuación de Heckel que los obtenidos a partir de las dimensiones del comprimido. En este ajuste se empleó el método de mínimos cuadrados teniendo en cuenta todos los puntos medidos en el intervalo de 100 a 300 MPa.

La tendencia de los materiales a deformar plástica y elásticamente simultáneamente se mide por la inversa de la pendiente obtenida de la porción ascendente de la gráfica de Heckel cuando se usa el método en continuo (durante la compresión).

Durante el proceso de la compresión, la fragmentación de las partículas mejora marcadamente la reducción de la porosidad a bajas presiones aplicadas (*Nyström y col, 1993*). En dicho caso, las gráficas de Heckel son marcadamente curvadas solamente en la parte muy inicial de la compresión. Esta corta curvatura de la función se ha relacionado con materiales que deforman plásticamente (*Doelker, 1988*). Así, de acuerdo

Compresión

a la forma de los gráficos de Heckel obtenidos durante la compresión, todas las mezclas exhibieron un mecanismo de consolidación preferentemente por deformación plástica (Fig. 25 a 29, págs. 128-132).

Durante el proceso de compresión de los materiales, el intervalo de presión utilizado en la compresión de la formulación B supera el nivel de densificación del material, que se corresponde con su densidad real, alcanzando una "porosidad negativa". Este comportamiento durante la compresión ha sido previamente descrito para diversos materiales de uso farmacéutico (Doelker, 1988). Así, por ejemplo, Ponchel (1987), observó valores comprendidos entre 0 y 100 MPa para distintos compuestos.

En física, esto se conoce como compresibilidad, que se relaciona con el material y no con el lecho de polvo, aunque la compresibilidad de partículas individuales puede ocurrir a valores menores que la presión umbral para el lecho completo. Este valor umbral para el lecho completo se conoce como la presión necesaria para conseguir porosidad cero.

El mecanismo de consolidación de mezclas de materiales ha recibido bastante menos atención que el de materiales puros. La mayoría de los estudios de consolidación se han llevado a cabo sobre excipientes, y los que se refieren a mezclas ofrecen distintos resultados según los materiales utilizados. Así, Humbert-Droz y col. (1983) encontraron que había una relación lineal entre las características de compactación de las mezclas y el comportamiento de los materiales por separado. Sin embargo, otros autores (Seikh-Salem y Fell, 1981; Vromans y Lerk, 1988; Ilkka y Paronen, 1993) encontraron interacciones, tanto positivas como negativas entre los componentes de una mezcla que

impiden deducir el comportamiento de ésta a partir del comportamiento de sus componentes.

En principio, y de acuerdo a las presiones medias de deformación de las celulosas (*Paronen, 1987*), al sustituir en las formulaciones parte del contenido de celulosa microcristalina por disgregante, cabría esperar cierto incremento en el valor de P_y .

En el caso de la croscarmelosa, el valor encontrado para P_y (tabla XX, pág. 133) indica una menor tendencia a la deformación plástica. No obstante, una interacción interparticular entre el disgregante y el resto de la formulación, a una concentración baja de disgregante puede explicar la disminución de la P_y de las mezclas que contienen este disgregante (tabla XXI, pág 134).

Este comportamiento no aditivo que se obtiene en las mezclas que contienen el 5% de disgregante deja de producirse cuando el porcentaje es superior. Esta situación no aditiva se suele poner de manifiesto cuanto más diferente es el mecanismo de consolidación de los materiales en la mezcla (*Seikh-Salem y Fell, 1981, Ilkka y Paronen, 1993*) y principalmente a concentraciones bajas del componente menos deformable.

Algunos autores (*Ilkka y Paronen, 1993*) han sugerido que las partículas menos deformables (en este caso las de Ac-Di-Sol®) en el lecho de polvo forman una red continua o *esqueleto* que tiende a prevenir la fragmentación de las partículas más fácilmente deformables.

Compresión

En el caso de Explotab[®], la P_y es más parecida a la de las celulosas (tabla XX, pág. 133). En base a los resultados obtenidos previamente por otros autores (*Humbert-Droz y col., 1983*), cabría esperar un comportamiento aditivo cuando se mezclan sustancias con similares propiedades de compactación, aunque la diferencia existente podría dar lugar a la desviación negativa que se observa (tabla XXII, pág. 135) con respecto al comportamiento esperado. Esta interacción se produce tanto al 5 como al 10% por lo que el intervalo de interacción negativa podría ser mayor.

Las diferentes propiedades de consolidación de los disgregantes en estudio, observadas tanto en los valores de presión media de deformación como en la densidad relativa D_b justifican este distinto comportamiento.

Ac-Di-Sol[®] mostró una P_y de 125.8 MPa frente a los 91.3 MPa de Explotab[®], lo que manifiesta una menor tendencia a la deformación del primero,. Esta misma tendencia se manifiesta en los valores de la densidad relativa relacionada con la fragmentación de las partículas, siendo el valor obtenido para Ac-Di-Sol[®] más de dos veces superior al obtenido para Explotab[®].

El fenómeno de la posible interacción entre las partículas de disgregante y la mezcla se observa también con los valores de D_b de cada una de las formulaciones, mostrando la misma tendencia que los observados para las presiones medias de deformación. El efecto de las diferentes propiedades de tamaño, forma y superficie de las partículas de los disgregantes, podría justificar estas diferencias.

Los valores de P_y obtenidos para la fase de descompresión se caracterizaron por

Compresión

ser bastante superiores a los obtenidos con los datos correspondientes a la fase de compresión (*Paronen, 1987*). Estos valores tienen desviación estándar bastante elevada, no obstante, las grandes diferencias entre los valores de los distintos lotes hace posible distinguir el comportamiento de las mezclas durante la descompresión.

El orden de magnitud de los valores obtenidos, da idea de la recuperación elástica rápida durante la descompresión, que es considerablemente alta y comparable a la de almidones (*Paronen, 1987*).

Al haber comprimido la formulación B por encima de la densidad real de la mezcla a tan sólo 100 MPa, no fue posible obtener datos de la descompresión. En las mezclas de Explotab®, sin embargo, se vuelve a obtener la misma tendencia que seguían los valores de la compresión.

La interacción particular que se observa durante la compresión como una densificación aumentada en el caso de las mezclas antes mencionadas, no se pone de manifiesto cuando los datos corresponden a la presión media de deformación plástica calculada a partir de las dimensiones de la matriz. El valor de esta P_y da una idea de la facilidad con que se deforma el material y la dureza de las partículas (*Paronen y Juslin, 1983*) (tablas XXIII y XXIV, pág. 136).

Por lo tanto, la interacción es probablemente causada por reordenamiento de las partículas y no por un inesperadamente elevado grado de unión y enlaces entre las partículas. Estos resultados fueron observados previamente por *Vromans y Lerk (1988)* en mezclas de excipientes para compresión directa.

Compresión

La tendencia del material a la deformación elástica puede calcularse como la inversa de la diferencia entre las pendientes calculadas por ambos métodos, en continuo y fuera de la matriz. De esta manera se recoge la deformación elástica total del material, tanto la recuperación tras la compresión como tras la eyección del comprimido fuera de la matriz (*Paronen, 1987*).

Los valores obtenidos para las presiones medias de deformación elástica de Explotab[®], siguen también la tendencia de las obtenidas en la fase de descompresión. Sin embargo, en el caso de Ac-Di-Sol[®], la recuperación elástica rápida medida durante la descompresión fue menor con concentración de un 10%. La tendencia se invierte en los valores de P_y elástica (*Paronen, 1987*), debido a que la recuperación del material se produce fundamentalmente después de la eyección. Esta recuperación elástica no tiene un efecto significativo sobre la tendencia al *capping* de los materiales (*Muñoz-Ruiz y Paronen, 1996*).

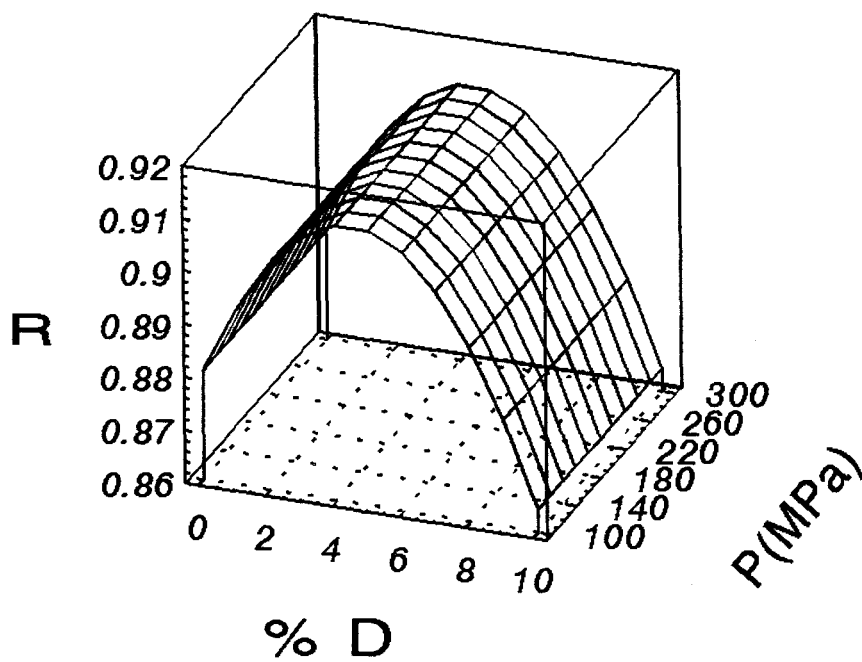
Appendice 2

Tabla X.- Parámetros de compresión característicos de las formulaciones ensayadas con Ac-Di-Sol® como disgregante(media (d.e.)): Coeficiente de lubricación (R), Fuerza máxima de eyección (Fe), Porcentaje de plasticidad (%P) y Trabajo neto aparente (W_{NA}).

	R	Fe (N)	%P	W_{NA} (J)
Fórmula A1	0.891	211.788	85.482	8.380
P=100MP	(0.002)	(0.000)	(1.132)	(0.363)
Fórmula A2	0.863	282.374	82.538	13.174
P=200MP	(0.004)	(12.873)	(2.012)	(0.146)
Fórmula A3	0.888	341.820	72.129	15.299
P=300MP	(0.007)	(25.742)	(0.444)	(0.264)
Fórmula B1	0.934	104.042	86.912	9.346
P=100MP	(0.004)	(6.434)	(1.382)	(0.052)
Fórmula B2	0.898	282.374	88.530	15.305
P=200MP	(0.002)	(12.874)	(5.467)	(1.262)
Fórmula B3	0.903	416.137	72.169	16.990
P=300MP	(0.004)	(126.763)	(2.559)	(1.153)
Fórmula C1	0.859	243.367	87.254	8.343
P=100MP	(0.006)	(14.028)	(0.765)	(0.272)
Fórmula C2	0.853	364.118	82.156	14.565
P=200MP	(0.002)	(12.871)	(0.966)	(0.328)
Fórmula C3	0.881	252.650	71.836	17.901
P=300MP	(0.004)	(12.868)	(2.532)	(1.542)

Tabla XI.- Parámetros de compresión característicos de las formulaciones ensayadas con Explotab® como disgregante (media (d.e.)): Coeficiente de lubricación (R), Fuerza máxima de eyección (Fe), Porcentaje de plasticidad (%P) y Trabajo neto aparente (W_{NA}).

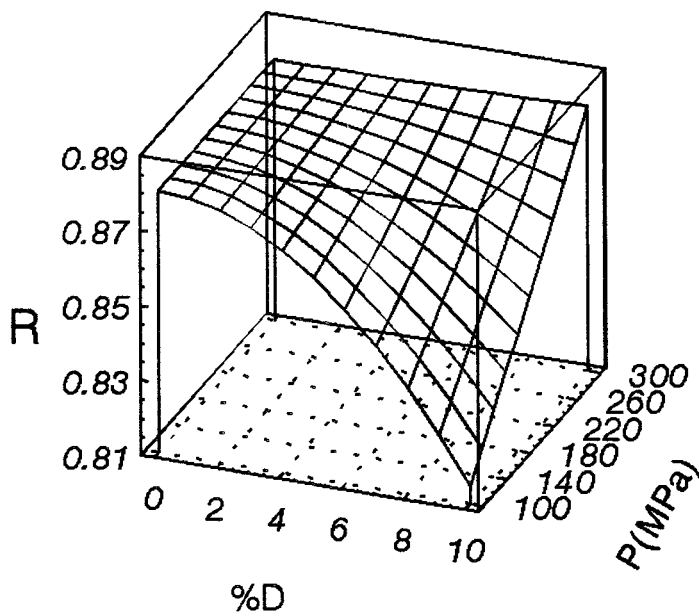
	R	Fe (N)	%P	W_{NA} (J)
Fórmula A1	0.891	211.788	85.482	8.380
P=100MP	(0.002)	(0.000)	(1.132)	(0.363)
Fórmula A2	0.863	282.374	82.538	13.174
P=200MP	(0.004)	(12.873)	(2.012)	(0.146)
Fórmula A3	0.888	341.820	72.129	15.299
P=300MP	(0.007)	(25.742)	(0.444)	(0.264)
Fórmula D1	0.860	219.214	93.027	8.900
P=100MP	(0.002)	(11.605)	(0.847)	(0.069)
Fórmula D2	0.866	319.531	84.334	14.875
P=200MP	(0.006)	(12.871)	(0.823)	(0.423)
Fórmula D3	0.886	245.221	75.322	17.719
P=300MP	(0.007)	(22.298)	(1.618)	(0.182)
Fórmula E1	0.819	349.259	88.397	8.519
P=100MP	(0.016)	(36.259)	(1.121)	(0.162)
Fórmula E2	0.844	267.512	83.481	14.494
P=200MP	(0.009)	(0.006)	(2.135)	(0.656)
Fórmula E3	0.883	312.098	72.011	15.789
P=300MP	(0.003)	(22.293)	(0.566)	(0.255)



$$Z = 0.880 + 0.036D - 0.00016DP - 0.003 D^2 + 2.14E-7DP^2 + 8.43E-6D^2P$$

$$r = 0.842$$

Fig. 16a.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro coeficiente de lubricación (R) con Ac-Di-Sol®.



$$Z = 0.922 - 0.00053P - 0.00095D^2 + 1.35E-6P^2 + 3.17E-6D^2P$$

$$r = 0.862$$

Fig. 16b.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro coeficiente de lubricación (R) con Explotab®.

Tabla XII.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro coeficiente de lubricación con Ac-Di-Sol®.

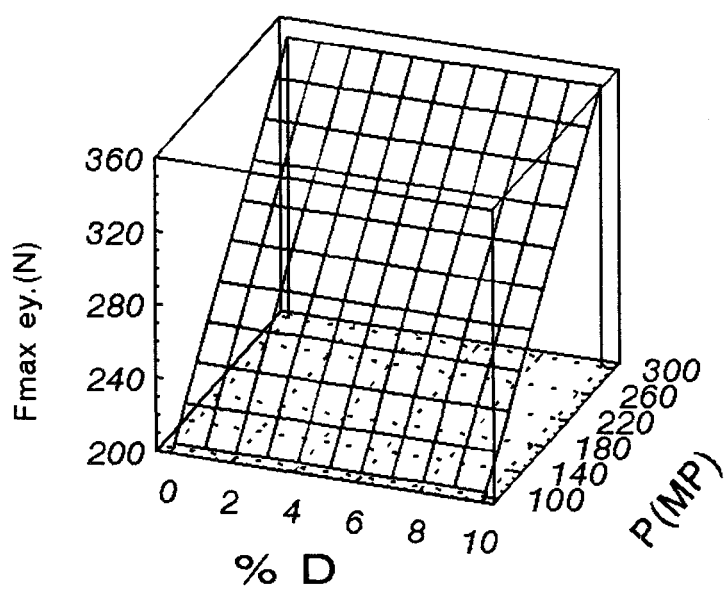
Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	280.399*
Presión aplicada (P)	74.065*
D×P	29.737*

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

Tabla XIII.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro coeficiente de lubricación con Explotab®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	43.675*
Presión aplicada (P)	44.345*
D×P	18.090*

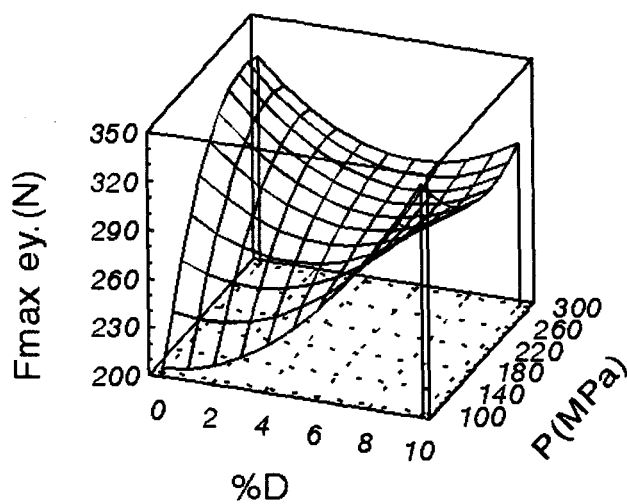
(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.



$$Z = -32.801 + 2.672P - 0.0048P^2$$

$$r = 0.447$$

Fig. 17a.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro fuerza máxima de eyección con Ac-Di-Sol®.



$$Z = 7.857 + 29.600D + 2.387P - 0.358DP + 1.313D^2 - 0.004P^2 + 0.00069DP^2$$

$$r = 0.527$$

Fig. 17b.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro fuerza máxima de eyección con Explotab®.

Tabla XIV.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro fuerza máxima de eyección con Ac-Di-Sol®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	0.427
Presión aplicada (P)	29.529*
D×P	10.708*

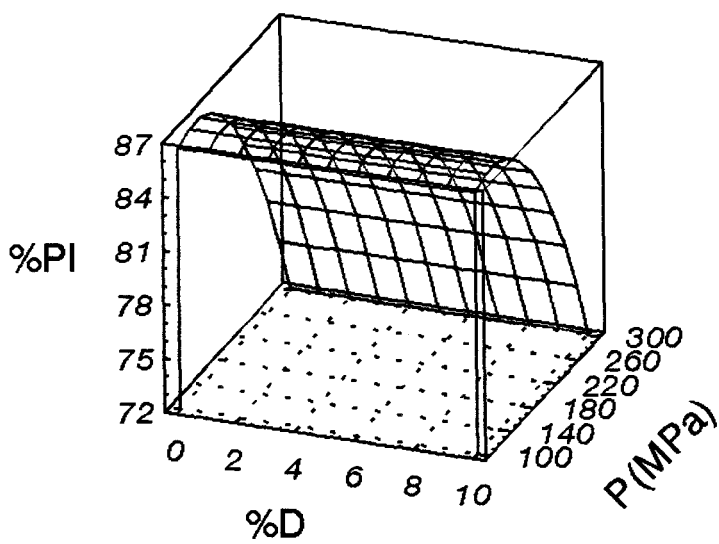
(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

Tabla XV.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro fuerza máxima de eyección con Explotab®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	14.107*
Presión aplicada (P)	10.020**
D×P	28.853*

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

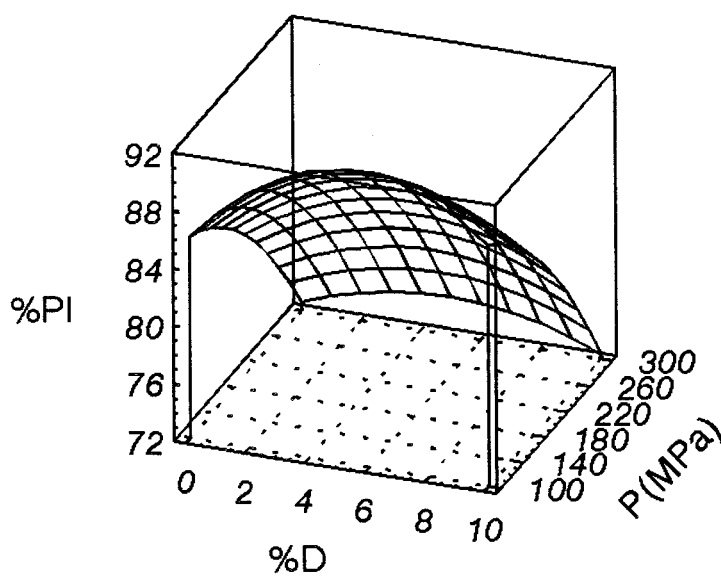
(**) Significativo para $\alpha < 0.05$.



$$Z = 78.468 + 0.132P - 0.000511P^2$$

$$r = 0.844$$

Fig. 18a.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro porcentaje de plasticidad con Ac-Di-Sol®.



$$Z = 85.436 + 2.984D + 0.029P - 0.007DP - 0.256D^2 - 0.00024P^2 + 0.000567D^2P$$

$$r = 0.954$$

Fig. 18b.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro porcentaje de plasticidad con Explotab®.

Tabla XVI.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro porcentaje de plasticidad con Ac-Di-Sol®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	2.820
Presión aplicada (P)	95.840*
D×P	2.159

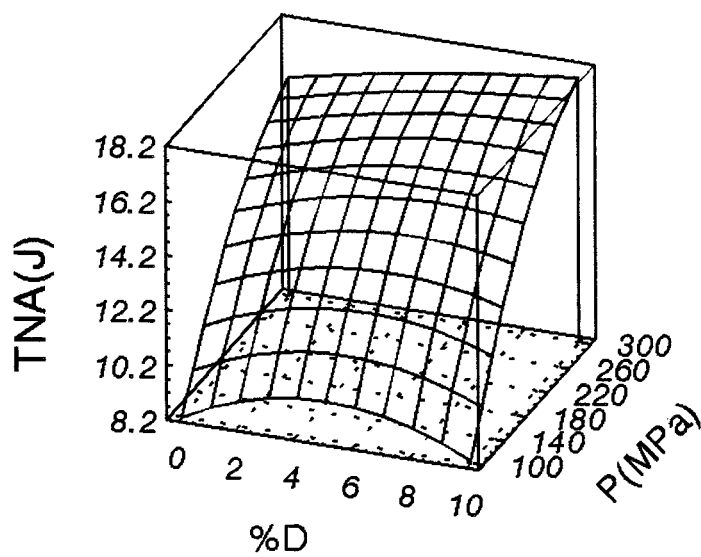
(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

Tabla XVII.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro porcentaje de plasticidad con Explotab®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	23.767*
Presión aplicada (P)	332.902*
D×P	4.315**

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

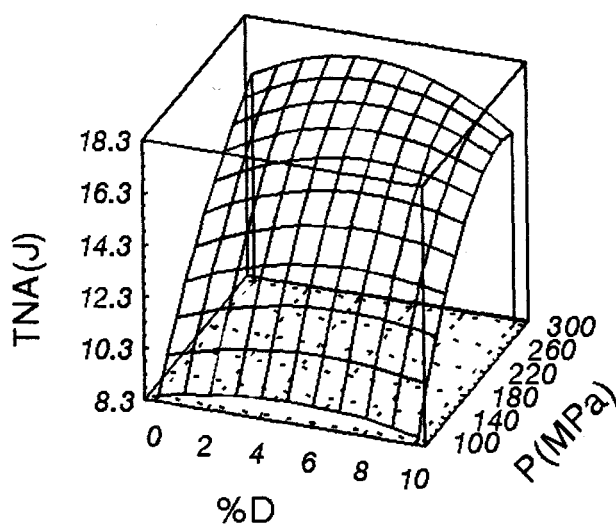
(**) Significativo para $\alpha < 0.05$.



$$Z = 0.406 + 0.593D + 0.091P - 0.079D^2 - 0.000127P^2 - 3.99E-6DP^2 + 0.00024D^2P$$

$$r = 0.953$$

Fig. 19a.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro trabajo neto aparente con Ac-Di-Sol®.



$$Z = 1.885 - 0.405D + 0.073P + 0.0078DP - 8.3E-5P^2 - 1.5E-5DP^2 - 2.16E-4D^2P$$

$$r = 0.992$$

Fig. 19b.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro trabajo neto aparente con Explotab®.

Tabla XVIII.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro trabajo neto aparente con Ac-Di-Sol®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	6.246*
Presión aplicada (P)	259.046*
D×P	1.937

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

Tabla XIX.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro trabajo neto aparente con Explotab®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	33.378*
Presión aplicada (P)	1418.861*
D×P	9.554*

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

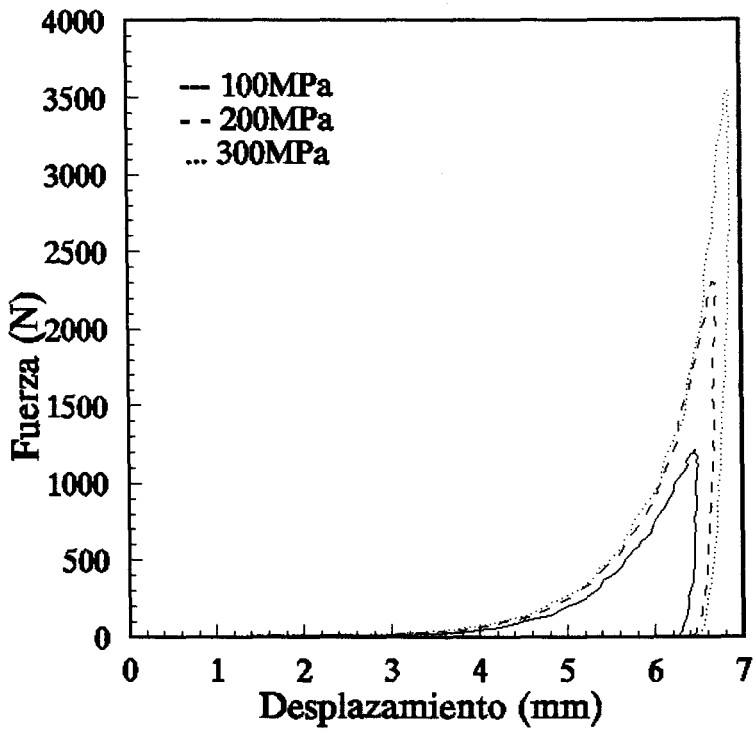


Fig. 20.- Curvas Fuerza-Desplazamiento de las formulaciones sin disgregante a las distintas presiones.

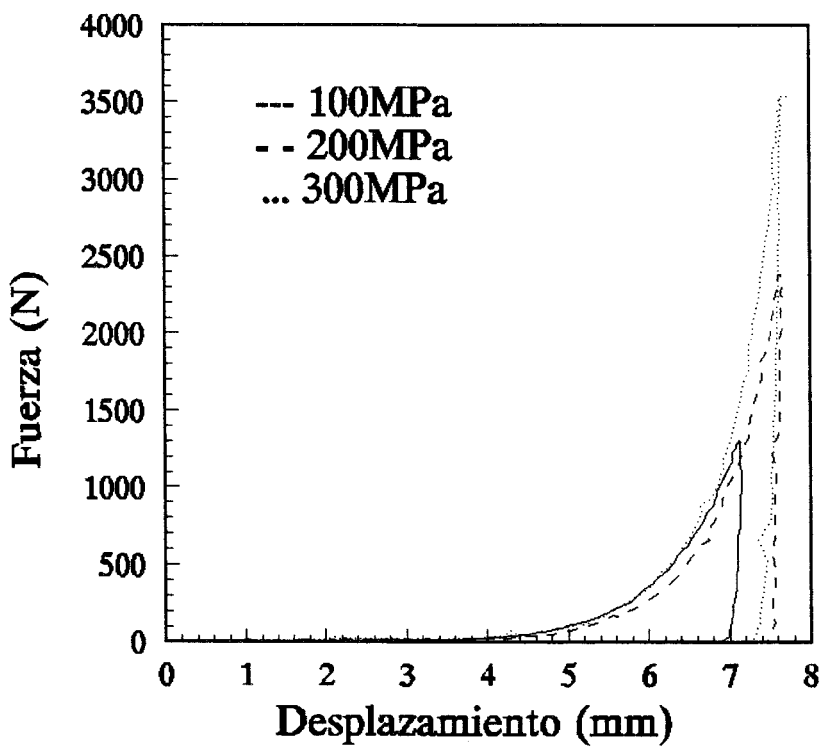


Fig. 21.- Curvas Fuerza-Desplazamiento de las formulaciones con un 5% de Ac-Di-Sol® como disgregante, a las distintas presiones.

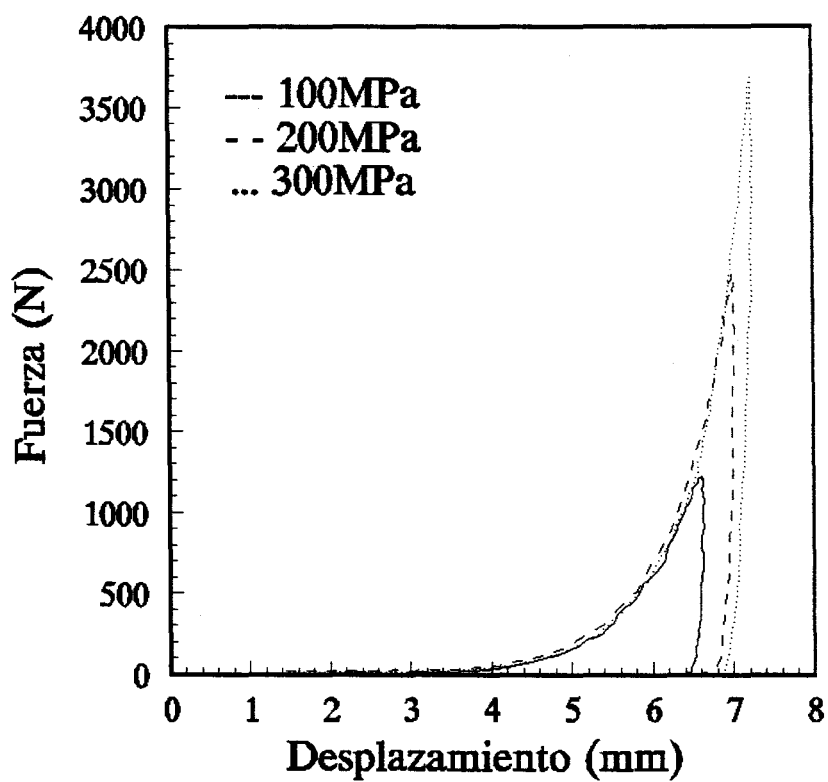


Fig. 22.- Curvas Fuerza-Desplazamiento de las formulaciones con un 10% de Ac-Di-Sol® como disgregante, a las distintas presiones.

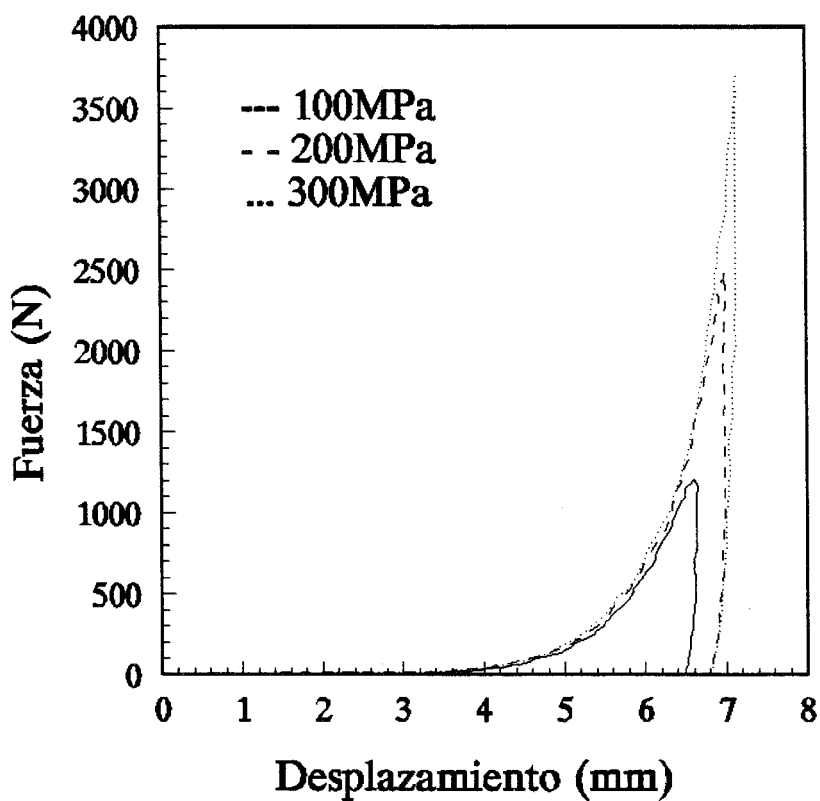


Fig. 23.- Curvas Fuerza-Desplazamiento de las formulaciones con un 5% de Explotab® como disgregante, a las distintas presiones.

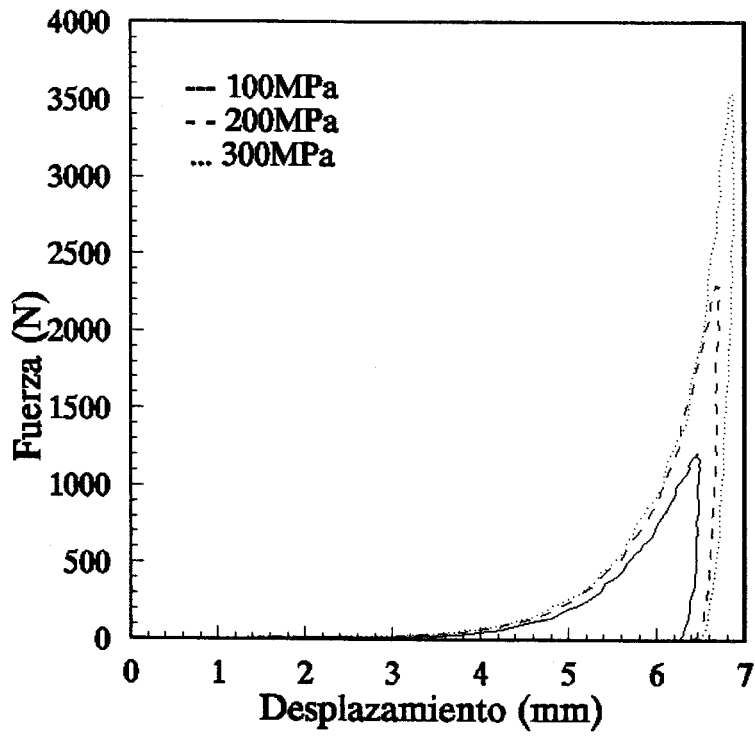


Fig. 24.- Curvas Fuerza-Desplazamiento de las formulaciones con un 10% de Explotab® como disgregante, a las distintas presiones.

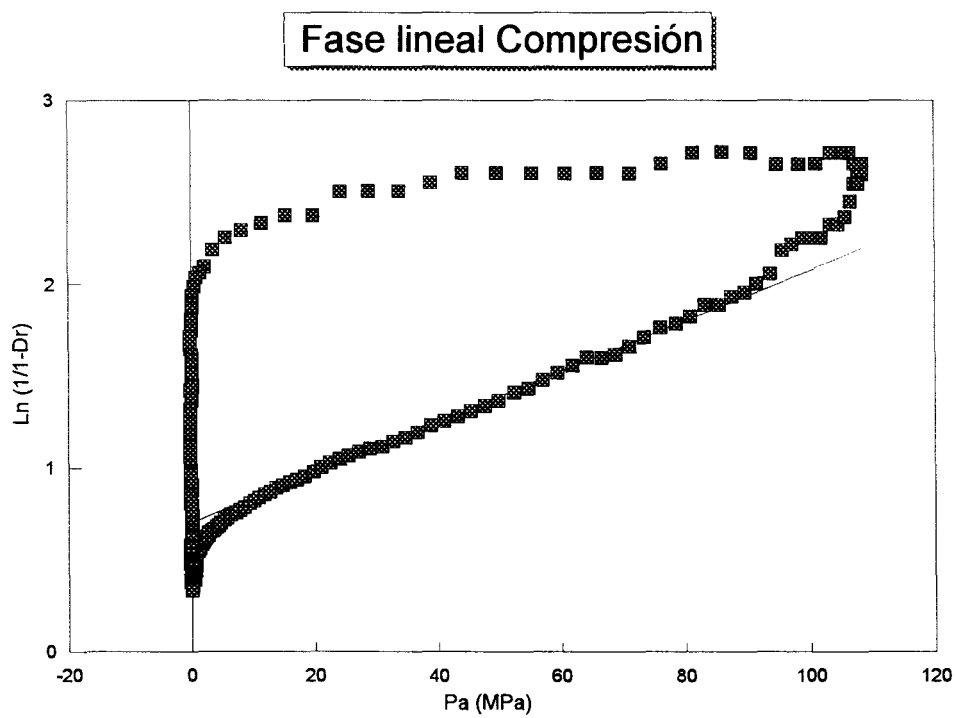


Fig. 25.- Representación de Heckel de la formulación A (0% disgregante).

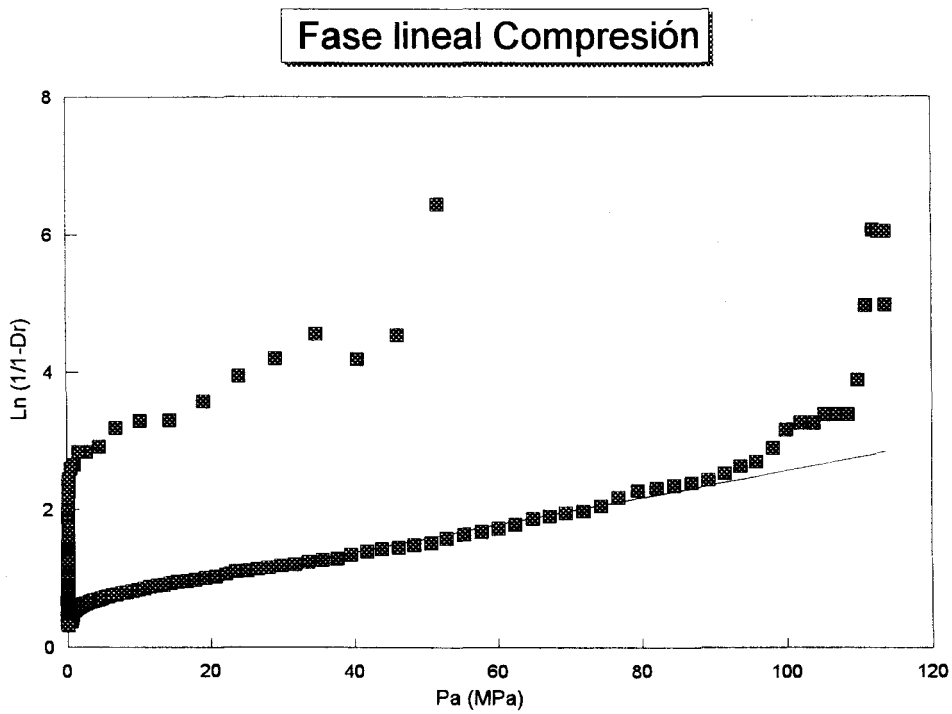


Fig. 26.- Representación de Heckel de la formulación B (5% Ac-Di-Sol®)

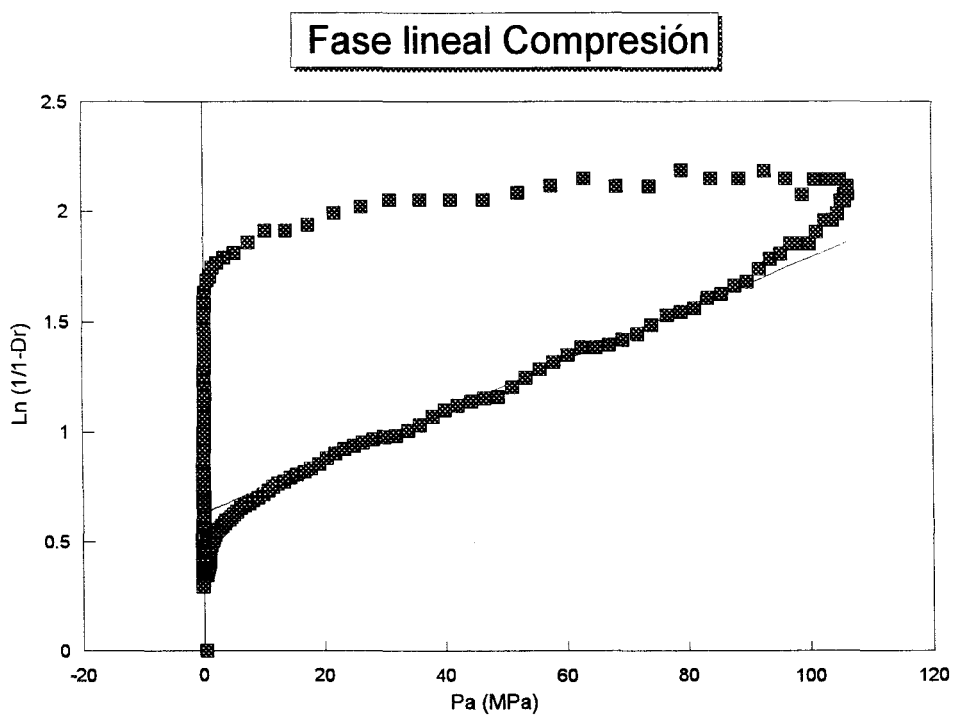


Fig. 27.- Representación de Heckel de la formulación C (10% Ac-Di-Sol®)

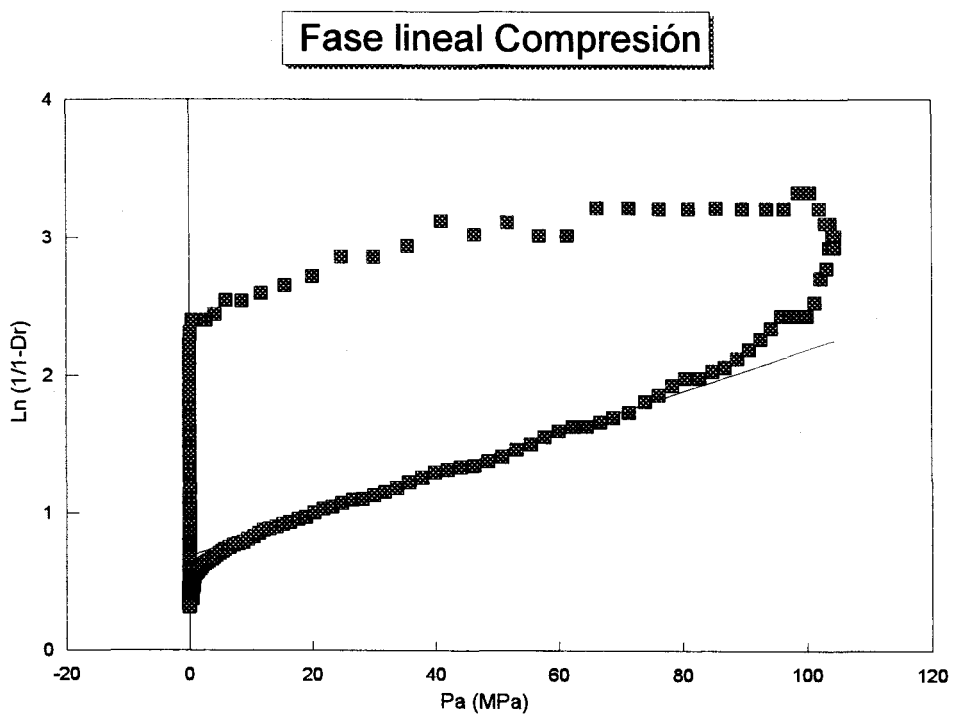


Fig. 28.- Representación de Heckel de la formulación D (5% Explotab®).

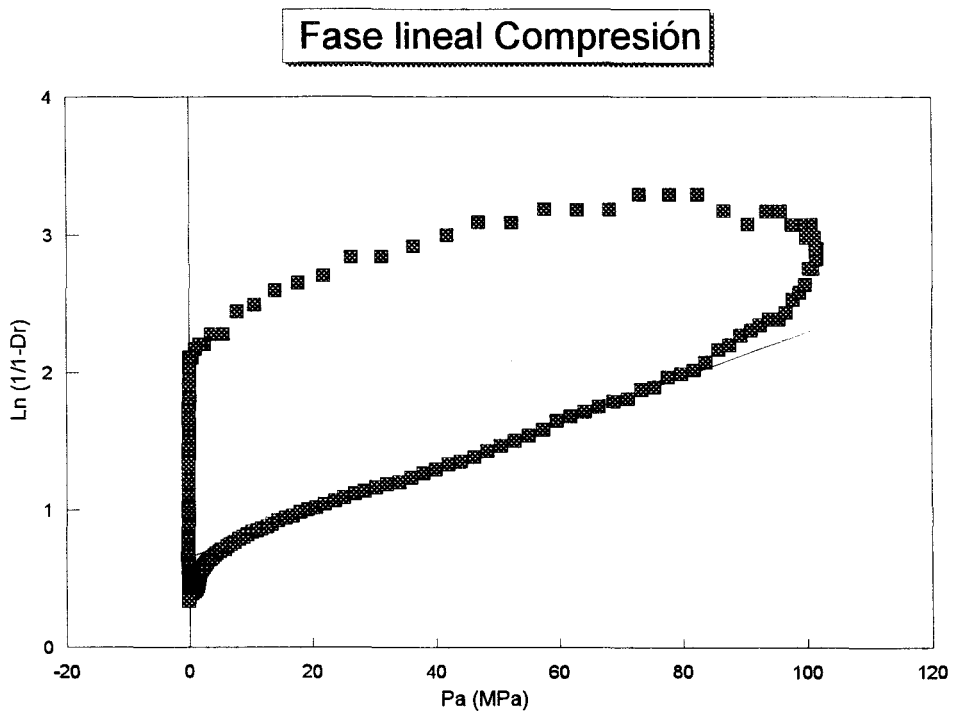


Fig. 29.- Representación de Heckel de la formulación E (10% Explotab[®])

Tabla XX.- Resultados (media (d.e.)) de los parámetros Presión media de deformación (Py) y densidades relativas de comprimidos elaborados sólo con disgregante, durante la fase de compresión.

	Py	D _A	D ₀	Db
Ac-Di-Sol®	125.48 (22.83)	0.456 (0.032)	0.234 (0.002)	0.222 (0.032)
Explotab®	91.30 (14.24)	0.495 (0.008)	0.406 (0.001)	0.089 (0.009)

Tabla XXI.- Resultados (media (d.e.)) de los parámetros Presión media de deformación (Py) y densidades relativas de comprimidos elaborados con Ac-Di-Sol® como disgregante, durante las fases de compresión y descompresión..

	COMPRESIÓN				DESCOMPRESIÓN			
	Py	D _A	Do	Db	P _Y	D _A	Do	Db
A	71.67 ±2.13	0.505 ±0.001	0.326 ±0.003	0.179 ±0.004	193.51 ±46.26	0.897 ±0.008	0.326 ±0.003	0.567 ±0.007
B	47.05 ±3.12	0.418 ±0.042	0.316 ±0.006	0.102 ±0.037	-----	-----	-----	-----
C	87.37 ±4.31	0.471 ±0.005	0.288 ±0.000	0.180 ±0.000	386.97 ±33.27	0.854 ±0.004	0.288 ±0.000	0.568 ±0.000

Tabla XXII.- Resultados (media (d.e.)) de los parámetros Presión media de deformación (P_y) y densidades relativas de comprimidos elaborados con Explotab® como disgregante, durante las fases de compresión y descompresión..

	COMPRESIÓN				DESCOMPRESIÓN			
	P_y	D_A	D_o	D_b	P_Y	D_A	D_o	D_b
A	71.67 ±2.13	0.505 ±0.001	0.326 ±0.003	0.179 ±0.004	193.51 ±46.26	0.897 ±0.008	0.326 ±0.003	0.567 ±0.007
D	64.33 ±2.66	0.491 ±0.007	0.313 ±0.001	0.177 ±0.007	167.38 62.26	0.939 0.012	0.313 0.001	0.626 0.011
E	59.88 ±2.43	0.486 ±0.011	0.329 ±0.001	0.157 ±0.012	104.22 ±30.29	0.924 ±0.009	0.329 ±0.001	0.595 ±0.008

Tabla XXIII.- Presiones medias de deformación plástica y elástica calculada según distintos autores, de los comprimidos con Ac-Di-Sol® como disgregante.

Fórmula	Py continuo	Py fuera matriz	Py elástica	Py porosidad
A	71.67	113.06	195.77	235.8
B	47.05	197.56	61.76	405.7
C	87.37	273.22	128.44	416.7

Tabla XXIV.- Presiones medias de deformación plástica y elástica calculada según distintos autores, de los comprimidos con Explotab® como disgregante.

Fórmula	Py continuo	Py fuera matriz	Py elástica	Py porosidad
A	71.67	113.06	195.77	235.8
D	64.33	190.05	97.25	740.7
E	59.88	204.01	84.76	253.8

ENSAYOS DE COMPRIMIDOS

En la práctica, de nada sirven los estudios precedentes si los comprimidos resultantes no cumplen las especificaciones que para ellos se encuentran en las distintas farmacopeas, referentes a variación de peso, resistencia a la rotura, friabilidad, espesor, disgregación y disolución.

En nuestro caso, no se realiza el ensayo de disolución ya que el fármaco objeto de la formulación no necesita de su disolución para ser eficaz, debido a su acción superficial. El tanato de albúmina no pasa a sangre para actuar sino que su mecanismo se centra en la mucosa intestinal. Por otro lado, al ser tan poco soluble, para detectar el pequeño porcentaje de fármaco que pudiera disolverse el ensayo requeriría alteraciones distintas a las condiciones que especifica *Farmacopea Europea II Ed.* y de gran complejidad.

Ensayos de comprimidos

En las Tablas XXV y XXVI (pág. 157 y 158) del Apéndice 3, se recogen los resultados de los ensayos realizados a los lotes de comprimidos obtenidos con las cinco formulaciones (A, B, C, D y E), a las tres presiones aplicadas (100, 200 y 300 MPa). En el Apéndice 3 se recogen igualmente las superficies de respuesta obtenidas para los distintos parámetros, así como los resultados de los ANOVA realizados.

** Coeficiente de variación de peso*

Todos los lotes de comprimidos cumplieron los requisitos del ensayo de uniformidad de peso correspondiente a la *Farmacopea Europea II Ed.*

En el primer capítulo de estos resultados se estudiaron las propiedades de flujo de las mezclas, apreciándose en todas ellas una pobre fluidez. A pesar de esto y aunque en principio se podrían esperar resultados desfavorables de variación de peso, como se observa en las tablas XXV y XXVI (págs. 157 y 158) todas las formulaciones presentaron coeficientes de variación de peso bastante aceptables.

En las medidas indirectas de flujo, sólo la adición de un 10% de Explotab® como disgregante presentó mejoras significativas de Índice de Hausner, diferencia de volúmenes y porcentaje de compresibilidad. Si comparamos sus coeficientes de variación de peso con los del resto de las formulaciones a las mismas presiones, se observa cómo presenta aquí también los valores más bajos. También *Vennat y col. (1993)* encontraron los mejores valores de flujo y de propiedades mecánicas en el Explotab® comparado con otros tipos de almidón.

Ensayos de comprimidos

No podemos encontrar, sin embargo, relación entre las propiedades de flujo y los coeficientes de variación de peso, ya que éstos últimos son también aceptables en el resto de las formulaciones. Tampoco encuentran esta relación otros autores *Danish y Parrot (1971)*.

Las superficies de respuesta que se obtuvieron fueron bastante parecidas para los dos disgregantes, Figuras 30a y 30b (págs. 159 y 160), apreciándose en ambas un ligero aumento de coeficiente de variación de peso a concentraciones intermedias. De cualquier forma, el intervalo de coeficiente de variación de peso en el que se encuentra la superficie de respuesta es pequeño y además dentro siempre de valores aceptables para este parámetro. La influencia que se refleja tanto de la concentración como de la presión en las tablas de los ANOVA correspondientes (Tablas XXVII y XXVIII, pág. 161), no llega realmente a conducir a unos inaceptables resultados de variación de peso.

**Espesor*

En las tablas XXV y XXVI se recogen también los resultados correspondientes al ensayo de espesor para los distintos lotes de comprimidos. Lógicamente, el espesor de los comprimidos disminuye conforme aumenta la presión utilizada para su elaboración, tanto en los comprimidos con Ac-Di-Sol® como en los de Explotab®. Las bajas desviaciones estándar encontradas son indicativas de la uniformidad de la presión aplicada.

Ensayos de comprimidos

** Resistencia a la rotura*

La resistencia a la rotura es un parámetro que da idea de la unión existente entre las partículas de un compacto. *Khan y Rhodes (1973)* encontraron una disminución de la resistencia a la rotura cuando se aumentaba la concentración de disgregante. También *Adikwu y col. (1992)* observaron este mismo comportamiento con almidón de maíz como disgregante, así como en otros elaborados con una nueva goma disgregante. Sin embargo, *Ferrari y col. (1991)*, en un estudio con celulosa microcristalina y crospovidona, no encontraron aumento de la resistencia a la rotura a medida que aumentaba la concentración de disgregante.

Por el contrario, en este estudio apenas tiene influencia la concentración de disgregante en la resistencia a la rotura. En las Fig. 31a y 31b (págs. 132 y 163) se observan las superficies de respuesta para este parámetro. Aunque tiene significación en las tablas del ANOVA (Tablas XXIX y XXX, pág. 164), el efecto del porcentaje de disgregante es muy inferior al que ejerce la presión aplicada.

Este comportamiento también fue encontrado por *Chukwu (1993)*, comparando un polisacárido con Ac-Di-Sol®. El aumento de concentración de éste no modificó significativamente la resistencia a la rotura.

La presión aplicada sí ejerce gran influencia sobre la resistencia a la rotura, como era lógico esperar, ya encontrado por otros autores (*Ferrari y col., 1991*).

En las formulaciones que contienen Explotab®, como ya se comentó en otros

Ensayos de comprimidos

parámetros, la influencia del disgregante se hace mayor a altas presiones. Cuando el disgregante está en concentración del 10%, el límite de densificación hace que la resistencia a la rotura se establezca más pronto que al 0%, siendo en este caso un aumento totalmente lineal. A bajas presiones, sin embargo, la resistencia a la rotura es completamente independiente de la cantidad de disgregante.

La resistencia a la rotura corregida con las dimensiones del comprimido (*Fell y Newton, 1970*) también se calculó, mostrando la misma tendencia que la resistencia a la rotura medida. Las escasas diferencias de espesor justifican la similitud de estos resultados.

** Friabilidad*

Al contrario de lo que sucede con la resistencia a la rotura, la friabilidad aumenta con un aumento de la presión aplicada. Por tanto, los valores más altos de friabilidad se relacionan con los valores más bajos de resistencia a la rotura (*Muñoz-Ruiz y col., 1993c*). Si el comprimido no tiene buena cohesión, es lógico que se erosione más fácilmente por lo que la friabilidad será mayor.

Como se puede observar en las superficies de respuesta correspondientes a este parámetro (Figs. 32a y 32b, págs. 165 y 166), tanto en las mezclas de Ac-Di-Sol® como en las de Explotab® el efecto de la presión aplicada es el inverso al que se observaba en la resistencia a la rotura, disminuyendo la friabilidad a medida que aumenta la presión. A altas presiones es cuando se consiguen encontrar valores aceptables de friabilidad

Ensayos de comprimidos

(Mollan y Çelik. 1994).

En cuanto a la influencia de la concentración de disgregante, *Gordon y col. (1990)* encontraron que la concentración de Ac-Di-Sol® no afectaba la friabilidad de los comprimidos, utilizando concentraciones variables hasta el 4%, si bien el método utilizado para la compresión fue el de granulación húmeda. Según *Wan y Choong (1987)*, los valores más bajos de friabilidad corresponden a los disgregantes con mayor capacidad de hinchamiento.

Por su parte, *Chukwu (1993)*, utilizando también granulación húmeda, observó un aumento de friabilidad cuando se aumentaba la concentración de Ac-Di-Sol® desde el 2 al 6%, mientras que no se modificaba la resistencia a la rotura. También *Adikwu y col. (1992)*, hallaron este mismo comportamiento.

En este estudio, por el contrario, como se puede observar en la Figura 32a, la friabilidad disminuye en un principio, conforme aumenta la concentración de Ac-Di-Sol®, volviendo a aumentar a concentraciones más altas. Esto sucede a bajas presiones. Cuando la presión aplicada es elevada, el elevado grado de densificación y la fuerte cohesión entre las partículas elimina la influencia que pueda tener la concentración de disgregante.

En la Figura 32b, correspondiente a las mezclas con Explotab® se observa cómo la influencia del disgregante es bastante menor, haciéndose nula al llegar a presiones altas.

* *Tiempo de disgregación*

En los ANOVA correspondientes a este parámetro (tablas XXXIII y XXXIV, pag. 170), se observa la influencia que ejercen tanto la concentración de disgregante como la presión aplicada.

Sin embargo, los resultados encontrados por los distintos autores en estudios con superdisgregantes son contradictorios. *Chuwu (1993)*, encuentra una disminución del tiempo de disgregación al aumentar la concentración de Ac-Di-Sol[®], llegando a analizar hasta un 6% de concentración de disgregante. Lo mismo encuentra *Adikwu (1992)*, aunque con un nuevo disgregante. *Visavarungroj y Remon (1990)*, sin embargo, ensayaron distintas formulaciones con Ac-Di-Sol[®] y Explotab[®] como disgregantes, con porcentajes comprendidos entre 2 y 4%, no encontrando diferencias entre los tiempos de disgregación utilizando distintas coconcentraciones.

Las superficies de respuesta obtenidas para el parámetro tiempo de disgregación (Figs. 33a y 33b, págs. 168 y 169) tanto para Ac-Di-Sol[®] como para Explotab[®] son prácticamente iguales. Un aumento de la concentración de disgregante hace que el tiempo de disgregación disminuya, aunque llegado un punto, alrededor del 7.5%, el tiempo de disgregación se estabiliza, llegando incluso a elevarse ligeramente.

En relación con la presión aplicada, el tiempo de disgregación aumenta a medida que aumenta aquella, aunque esto sólo es notable a bajas concentraciones de disgregantes. Llegando a concentraciones intermedias la influencia de la presión aplicada tiende a desaparecer, haciéndose el tiempo de disgregación independiente de ella.

Ensayos de comprimidos

Visavarungroj y Remon (1990) encuentran independencia del tiempo de disgregación con la resistencia a la rotura de comprimidos con estos superdisgregantes, parámetro relacionado a su vez con la presión aplicada. A pesar de utilizar concentraciones bajas de los disgregantes, no encuentran variación del tiempo de disgregación, mientras que esto sí sucede con otros almidones.

POROSIMETRÍA DE INTRUSIÓN DE MERCURIO

Existen distintas técnicas (adsorción de gas, permeametría, etc.) para la medida de la porosidad (*Juppo, 1996b*). En este trabajo se utilizó la técnica de intrusión de mercurio ya que permite conocer simultáneamente otros parámetros que también son de utilidad.

** Densidad*

Uno de los parámetros que proporciona el análisis realizado por el porosímetro de mercurio es el cálculo de distintas densidades.

La densidad aparente (*bulk density*) es la relación entre la masa del sólido y el volumen que ocupa, incluyendo sus huecos. Es 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). En esta situación, el volumen determinado es el volumen de la muestra, más el volumen ocupado por aquellos poros menores de 7 μ .

La densidad absoluta se obtiene tras la intrusión de mercurio a alta presión y

Ensayos de comprimidos

donde casi el total de los poros ha sido llenado, excepto aquellos que tienen un radio menor de 32 Å.

Los valores obtenidos para las densidades calculadas tanto por porosimetría como por picnómetro de gases, se recogen en las tablas XXXV y XXXVI (págs. 171 y 172). La concentración de disgregante no parece tener un efecto muy marcado sobre la densidad absoluta obtenida con el porosímetro. Estos valores son inferiores, sin embargo, a los valores obtenidos de densidad del material medida a partir de la picnometría de gases usando helio como gas inerte.

La densidad absoluta de la muestra medida mediante intrusión de mercurio se ve afectada por diversos factores. Por un lado, en el volumen de muestra que se mide van incluidos aquellos poros con tamaño menor de 32 Å (Autoscan 33000) con lo que, si hay existencia de estos poros, el volumen medido es en realidad mayor que el real de la muestra.

Por otro lado, si la muestra se comprime durante el ensayo de intrusión de mercurio por efecto de la presión ejercida por éste, el efecto va a depender de que se produzca la compresión del lecho (fundamentalmente de los poros) o la compresión de las partículas (a nivel molecular del cristal).

Para evitar que esto se produzca, existen determinadas técnicas, como aquella en la cual el comprimido se introduce en el interior de un profiláctico y de esta manera se conoce la compresibilidad de la muestra y no a la penetración de mercurio y se evita la interferencia de ésta en una posterior medida de la porosidad (*Johnston y col., 1990*).

Ensayos de comprimidos

La compresibilidad, entendida como reducción de volumen, en nuestro caso, parece deberse a la reducción en los poros y no en las partículas, de manera que el volumen de mercurio que consigue intruirse es menor y la densidad obtenida, menor igualmente. En caso de que la compresibilidad se deba a la compresión molecular o de los microdominios del cristal (*Muñoz-Ruiz y col. 1996*), el volumen real de la muestra se reduce, con lo que la densidad medida es mayor.

Por último, la compresibilidad del mercurio también puede influir en la medida del volumen de la muestra (*Lowell y Shield. 1983*). Sin embargo, su valor de compresibilidad es tan bajo, que no tiene efecto significativo.

Los valores de densidad de la muestra obtenidos del porosímetro difieren más cuando los lotes que se miden son aquellos correspondientes a comprimidos elaborados a 100 MPa. En el caso de los comprimidos elaborados a 200 o 300 MPa, los valores se encuentran más próximos entre ellos y a su vez a la densidad del material medida en picnómetro de gases. Esto confirmaría la existencia de un límite de densificación entre estas dos presiones.

** Porosidad*

En cuanto al cálculo de porosidad, ésta se obtiene a partir del llamado *volumen total intruido*, es decir, la cantidad de mercurio que se introduce en los poros desde que comienza a aplicársele presión hasta que alcanza el valor máximo de 33000 psi. A mayor volumen intruido, la muestra presentará un mayor porcentaje de porosidad.

Ensayos de comprimidos

Los porcentajes de porosidad de los distintos lotes se recogen en las tablas XXXVII y XXXVIII (pág. 173). En cuanto a la influencia de la fuerza de compresión, varios son los autores que apuntan que la porosidad disminuye cuando la fuerza de compresión aumenta (*Selikoff y Katdare, 1989; Juppo, 1996b; Landin y col., 1992*). Sin embargo, esta disminución no es tan marcada conforme se va llegando a valores más altos de fuerza de compresión (*Juppo, 1996b*).

La porosidad mediante intrusión de mercurio se calcula a partir del producto de la densidad aparente por el volumen total intruido por unidad de muestra (*Landin y col., 1992*). La tendencia del valor de porosidad es por tanto el resultado de dos magnitudes que varían de manera opuesta con la presión aplicada. Mientras la densidad aparente se ve aumentada cuanto mayor es la presión que se aplica, el volumen de mercurio que penetra en la muestra va disminuyendo a medida que aumenta la presión. La densidad aparente, tal como se ha definido anteriormente, se refiere al volumen que ocupa la muestra, más los poros menores de 7 μ .

La tendencia a estabilizarse la porosidad conforme aumenta la presión aplicada puede justificarse a partir del análisis de los dos parámetros que forman parte de ella. Por un lado, cuando aumenta la presión de elaboración del comprimido, el volumen de mercurio que conseguirá penetrar será cada vez menor ya que los poros irán disminuyendo de tamaño, suavizándose este descenso cuanto mayor porcentaje de poros tenga la muestra.

Por otro lado, la densidad aparente tiende a aumentar cuando aumenta la presión (*Selikoff y Katdare, 1989*) por la disminución dimensional del comprimido con la

Ensayos de comprimidos

presión de una parte, y de otra porque los poros menores de 7μ también disminuyen. Sin embargo, un efecto que puede contrarrestar este aumento es el hecho de que poros que en un principio eran mayores de 7μ , con el aumento de la presión también van a disminuir, pasando a formar parte del volumen a que se refiere la densidad aparente.

Estos efectos serán más importantes en comprimidos elaborados a presiones bajas, ya que hay más posibilidades de modificación de los poros, mientras que en los elaborados a altas presiones el porcentaje de macroporos (poros mayores de 100 nm (Gregg y Sing, 1967) será menor.

En las gráficas que representan el volumen intruido frente al radio (Figs. 34-38, págs. 174-181), se puede observar además una característica típica de estas curvas de intrusión-extrusión. Estas curvas muestran siempre un perfil de histéresis, en el que la cantidad de mercurio que se extruye siempre es menor que la que se ha intruido, debido a que parte del mercurio se queda atrapado en los poros tipo "cuello de botella" (Lowell y Shield, 1983). La intensidad de la histéresis es mayor cuanto menor haya sido la presión aplicada al elaborar el comprimido, ya que a mayores presiones los poros de menor radio probablemente también tendrán menor longitud y retendrán menos mercurio. Además, parte de los poros tipo "cuello de botella" tendrán un radio de cuello tan reducido que el mercurio ni siquiera llegue a entrar.

También se puede observar cómo el cambio de volumen intruido al aumentar la presión es más pronunciado entre 100 y 200 MPa que entre 200 y 300, siendo en éstos los valores más próximos entre sí como ya se observó en los valores de densidad.

Ensayos de comprimidos

En el Apéndice 3 (Figs.39a y 40a, págs. 183 y 187) están recogidas las superficies de respuesta correspondientes a los parámetros radio medio de poro y porosidad de los lotes de comprimidos con Ac-Di-Sol® como disgregante. En ellas se observa cómo a altas presiones (por encima de 280 MPa), y especialmente cuando la concentración del disgregante está próxima al 10%, ambos parámetros aumentan con la presión aplicada.

El aumento de la expansión podría explicar este efecto. Las partículas menos deformables del disgregante hacen que se tienda a formar una red continua que previene la deformación de las partículas más propensas a deformarse. Por tanto, en base a la superficie de respuesta del parámetro tiempo de disgregación (Fig.33a, pág. 168), la zona con un tiempo de disgregación más bajo, alrededor del 7.5%, correspondería a aquella situación en que se ha formado la red continua y por tanto el disgregante es más eficaz, resultando en tiempo de disgregación más bajos. Cuando este límite se excede, la deformación elástica puede ocurrir de nuevo. Por esta razón, el efecto de la expansión es más significativo a altas concentraciones, próximas al 10%.

En el caso de los comprimidos de Explotab®, no hay aumento de la porosidad a concentraciones altas, manteniéndose constante el valor al llegar a niveles altos de presión aplicada, también alrededor de 280 MPa.

En general, el aumento de la presión tiene efecto en todos los parámetros que proporciona el análisis por porosimetría de mercurio, (*Juppo, 1996b*), aunque la influencia de la concentración de disgregante hace que eso no sea siempre tan acusado.

Ensayos de comprimidos

En el capítulo anterior no se encontró un buen ajuste a la ecuación de Heckel de los datos de porosidad calculados a partir de la densidad aparente y el volumen de mercurio intruido. La tendencia asintótica que se observa en esta porosidad a medida que aumenta la presión hace que a presiones altas los datos no se ajusten a la relación logarítmico-lineal propuesta por Heckel. También otros autores (*Armstrong y col., 1989*) encuentran desviaciones de la ecuación de Heckel con densidades medidas por varios métodos, picnometría de gas y líquido y flotación.

**Tamaño medio de poro*

Para el estudio de la distribución del tamaño de poro, uno de los parámetros que proporciona la porosimetría de mercurio es dV/dP . Las curvas dV/dP muestran la velocidad de intrusión de mercurio con la presión de mercurio. La ventaja de usar este parámetro es que todos los datos medidos pueden ser utilizados en la interpretación de la estructura de los poros (*Juppo y Yliruusi, 1994*).

El estudio de la distribución del tamaño de poro se relaciona con la resistencia a la rotura de los comprimidos (*Riepma, 1993; Juppo, 1996a*). Una disminución de la media en el tamaño de poro lleva consigo un aumento de la resistencia a la rotura de los comprimidos. Esta relación parece ser hiperbólica o exponencial (*Riepma, 93*), e incluso las condiciones de almacenamiento pueden modificar el diámetro medio de poro sin afectar a la porosidad total y esto traducirse en una importante variación de la resistencia a la rotura de los comprimidos (*Ávila, 1996*).

Los resultados de los tamaños medios de poro encontrados con las distintas formulaciones se encuentran en las tablas XLI y XLII, (pág. 186). El disgregante parece no tener efecto, aunque a concentraciones altas de Ac-Di-Sol® sí se observa una pequeña variación en la superficie de respuesta, antes comentada. En ambos disgregantes, los tamaños medios de poro encontrados son bastante similares, como ya encontraran otros autores (*Faroonsarng y Peck, 1994*). Los datos muestran una disminución del tamaño medio de poro con la presión aplicada. El aumento de la presión aplicada lo que consigue es una tendencia hacia tamaños de poros más pequeños que hace que el tamaño medio se vea también reducido.

Otros autores también encuentran esta disminución tanto en la porosidad como en el tamaño de poro al aumentar la presión aplicada (*Selkir y Ganderton, 1970b*), sin embargo, *Martínez-Pacheco y col. (1988)*, con comprimidos de cefalexina, no encuentran cambio en la disminución del tamaño de poro al aumentar la presión aplicada.

Es posible establecer una correlación entre la porosidad y los tiempos de disgregación sobre la base de que el hinchamiento es el más importante de los mecanismos de acción de estos superdisgregantes. No obstante la porosidad también es importante en el caso de Ac-Di-Sol®.

Cuando la concentración de disgregante es baja, la porosidad total y el tamaño medio de poro disminuyen a medida que aumenta la presión aplicada y por tanto el tiempo de disgregación aumenta, estos resultados apoyan los encontrados previamente

Ensayos de comprimidos

por otros autores (*Selmeczi y Kedvessy, 1970; Fox y col. 1974*).

A medida que aumenta la concentración de disgregante, el hinchamiento va siendo más eficaz (*Selkir y Ganderton, 1970b*). La distribución del tamaño de poro en ambos disgregantes (Figuras 41 y 42, págs. 190 y 191) muestra una estructura de poro más fina a porcentajes intermedios. Esta tendencia es más acentuada para Ac-Di-Sol® que para Explotab®, existiendo una menor cantidad de poros mayores en el caso de Ac-Di-Sol®. Bajo estas condiciones, el superdisgregante ejerce una presión suficiente en los poros del comprimido como para producir una disgregación eficiente (*Ganderton y Fraser, 1970*). Aunque la velocidad de penetración por capilaridad en los comprimidos con distribución de tamaño de poro más estrecha es menor que en aquellos con estructura de poro más ancha, gran parte de la estructura porosa participa en la entrada de líquido. Así, el volumen de saturación final es superior en los niveles intermedios de disgregante (*Selkir y Ganderton, 1970b*).

A mayores concentraciones de superdisgregante, la disminución del tiempo de disgregación no sólo es menos notable, sino que incluso puede aumentar. Esto puede ser explicado por la estructura relativamente grosera de poro mostrada en las Figs. 41 y 42 a estos porcentajes de disgregante. La penetración rápida en los capilares mayores aísla otras áreas de estructura porosa más fina, de las cuales el aire no puede escapar. Estas áreas no contribuyen a la penetración total de líquido (*Selkir y Ganderton, 1970b*). Las gráficas 41 y 42 (págs. 190 y 191) muestran cómo a cambios pequeños de presión en la zona de poros mayores el volumen intruido es grande, siendo esta zona de poros la que predominará en la disgregación real que se produzca.

Ensayos de comprimidos

Este hecho queda demostrado por exhibir ambos disgregantes el mismo comportamiento, independientemente del dV/dP mostrado para tamaño de poros menores de aproximadamente 20000 Å.

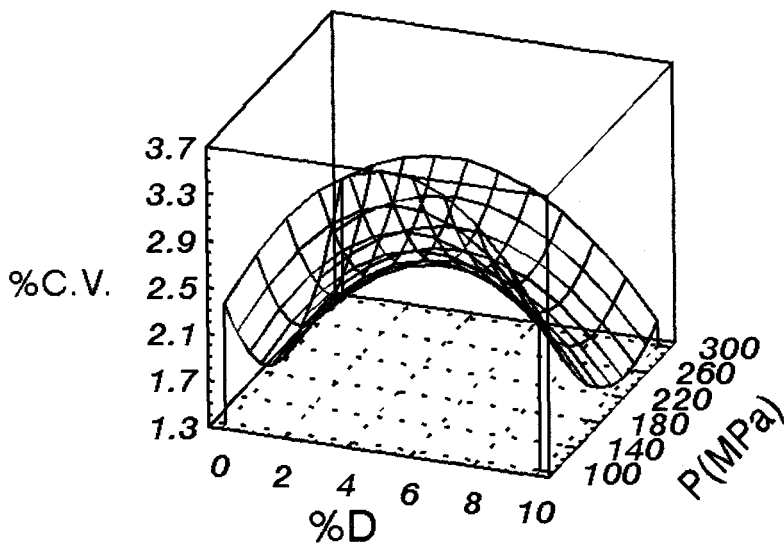
Appendice 3

Tabla XXV.- Ensayos de comprimidos: Media (d.e.) de los ensayos de Uniformidad de Peso, Resistencia a la rotura, Espesor, Friabilidad y Tiempo de disgregación de los lotes conteniendo Ac-Di-Sol® como disgregante.

	Peso (mg)	Res. Rotura (N)	Espesor (mm)	% Fr 100 rpm	Tiempo disgregación (s)
Fórmula	390	3.70	3.46		346.3
A1	CV=2.18	(0.57)	(0.01)	23.28	±88.6
Fórmula	391	53.20	2.92		>1800
A2	CV=1.54	(0.77)	(0.04)	2.19	
Fórmula	416	97.20	2.92		>1800
A3	CV=2.75	(4.53)	(0.06)	0.98	
Fórmula	404	22.70	3.36		15.2
B1	CV=3.71	(1.97)	(0.03)	5.70	±4.1
Fórmula	400	62.00	2.91		10.8
B2	CV=2.03	(9.47)	(0.03)	1.51	±3.8
Fórmula	402	77.30	2.83		6.3
B3	CV=3.28	(2.66)	(0.04)	0.44	±1.2
Fórmula	376	5.00	3.35		3.2
C1	CV=2.40	(0.84)	(0.02)	28.78	±2.6
Fórmula	434	91.70	3.12		13.5
C2	CV=1.72	(12.18)	(0.03)	1.14	±10.2
Fórmula	398	83.50	2.82		23.8
C3	CV=1.87	(8.17)	(0.03)	2.14	±2.9

Tabla XXVI.- Ensayos de comprimidos: Media (d.e.) de los ensayos de Uniformidad de Peso, Resistencia a la rotura, Espesor, Friabilidad y Tiempo de disgregación de los lotes conteniendo Explotab® como disgregante.

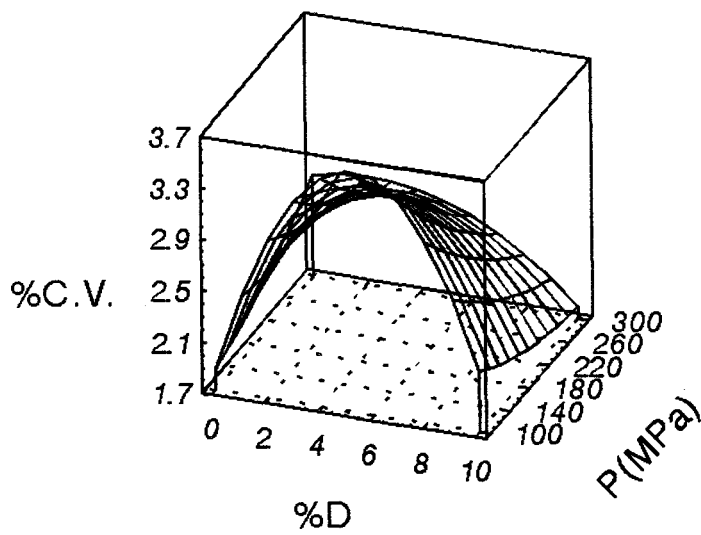
	Peso (mg)	Res. Rotura (N)	Espesor (mm)	% Fr 100 rpm	Tiempo disgregación (s)
Fórmula A1	390 CV=2.18	3.70 (0.57)	3.46 (0.01)	23.28	346.3 ±88.6
Fórmula A2	391 CV=1.54	53.20 (0.77)	2.92 (0.04)	2.19	>1800
Fórmula A3	416 CV=2.75	97.20 (4.53)	2.92 (0.06)	0.98	>1800
Fórmula D1	380 CV=3.13	0.00 (0.00)	3.52 (0.01)	30.62	10.8 (2.5)
Fórmula D2	380 CV=3.31	44.80 (9.02)	2.91 (0.01)	3.08	7.3 (2.7)
Fórmula D3	400 CV=1.77	64.80 (7.22)	2.89 (0.02)	1.36	11.5 (3.9)
Fórmula E1	396 CV=2.09	1.67 (0.41)	3.37 (0.01)	16.45	8.8 (1.8)
Fórmula E2	402 CV=1.18	48.30 (5.85)	2.99 (0.01)	2.22	8.2 (2.6)
Fórmula E3	407 CV=1.27	71.70 (3.88)	2.90 (0.01)	1.25	8.8 (3.9)



$$Z = 5.331 + 0.540D - 0.042P - 0.058D^2 + 1.13E-4P^2 - 3.94E-6DP^2 + 1.02E-4D^2P$$

$$r = 0.896$$

Fig. 30a.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro coeficiente de variación de peso con Ac-Di-Sol®.



$$Z = 1.794 + 0.950D - 0.0032DP - 0.087D^2 + 7.77E-6P^2 + 2.52E-4D^2P$$

$$r = 0.658$$

Fig. 30b.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro coeficiente de variación de peso con Explotab®.

Tabla XXVII.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro coeficiente de variación de peso con Ac-Di-Sol®.

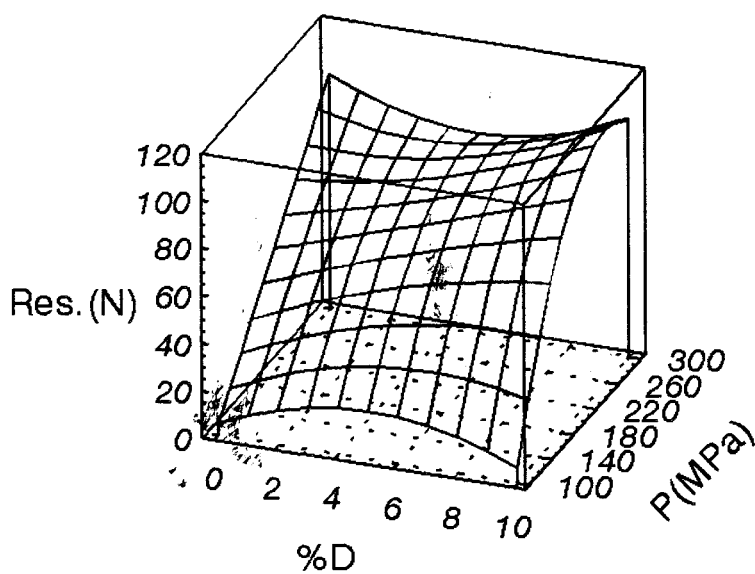
Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	6.492*
Presión aplicada (P)	510.307*
D×P	30.456*

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

Tabla XXVIII.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro coeficiente de variación de peso con Explotab®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	11413.778*
Presión aplicada (P)	2490.111*
D×P	5401.278*

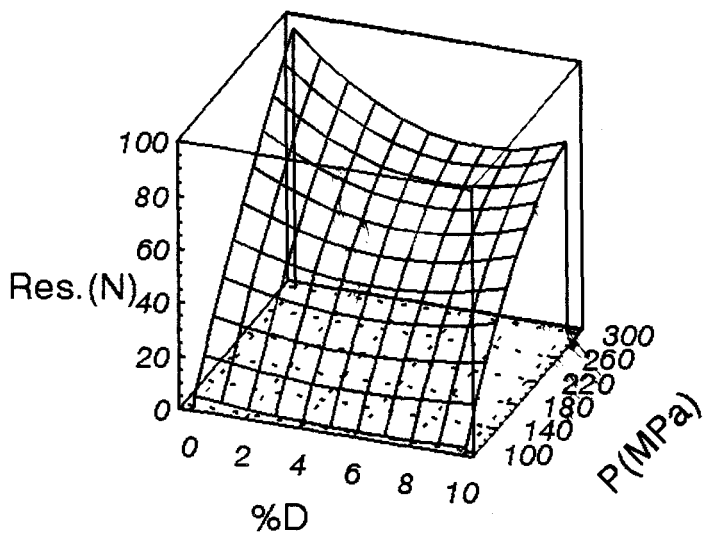
(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.



$$Z = -42.182 + 0.467P + 0.101DP - 1.187D^2 - 4.27E-4DP^2 + 6.27E-3D^2P$$

$$r = 0.951$$

Fig. 31a.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro resistencia a la rotura con Ac-Di-Sol®.



$$Z = -53.510 + 0.610P - 0.230D^2 - 3.67E-4P^2 - 1.06E-4DP^2 + 0.0031D^2P$$

$$r = 0.969$$

Fig. 31b.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro resistencia a la rotura con Explotab®.

Tabla XXIX.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro resistencia a la rotura con Ac-Di-Sol®.

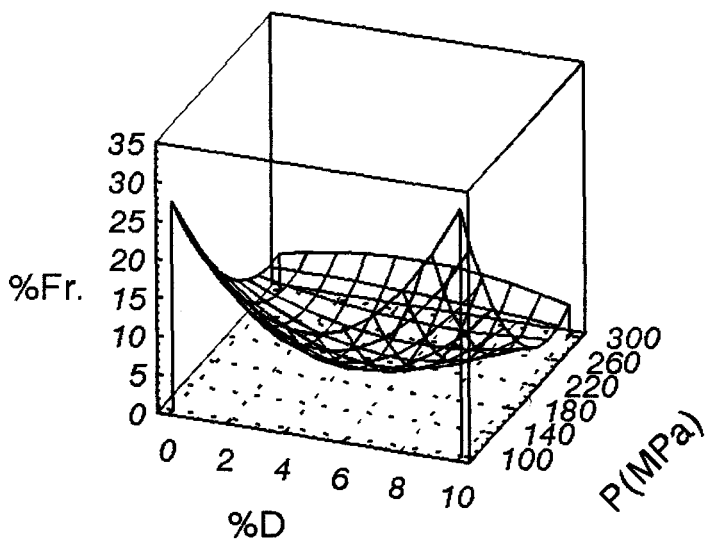
Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	6.492*
Presión aplicada (P)	510.307*
D×P	30.456*

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

Tabla XXX.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro resistencia a la rotura con Explotab®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	30.284*
Presión aplicada (P)	764.503*
D×P	11.750*

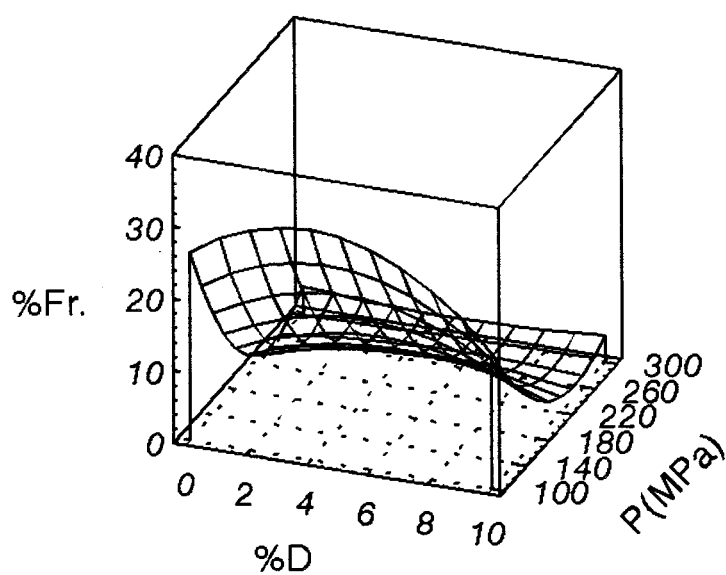
(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.



$$Z = 57.51 - 8.48D - 0.37P + 0.019DP + 1.06 D^2 + 6.42E-4P^2 + 4.4E-5DP^2 - 3.84E-3D^2P$$

$r = 0.909$

Fig. 32a.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro friabilidad con Ac-Di-Sol®.



$$Z = 72.984 + 3.299D - 0.588P - 0.562D^2 + 0.0012P^2 - 4.1E-5DP^2 + 2.02E-3D^2P$$

$$r = 0.985$$

Fig. 32b.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro friabilidad con Explotab®.

Tabla XXXI.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro friabilidad con Ac-Di-Sol®.

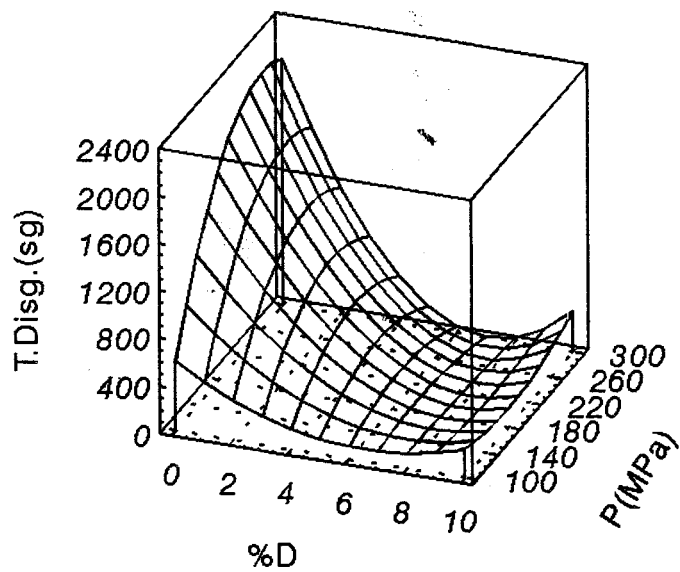
Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	544866.778*
Presión aplicada (P)	999999.999*
D×P	459418.111*

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

Tabla XXXII.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro friabilidad con Explotab®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	192218.111*
Presión aplicada (P)	999999.999*
D×P	156453.778*

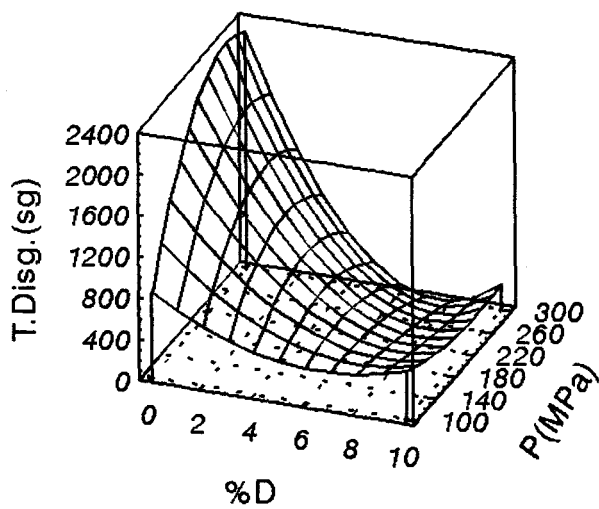
(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.



$$Z = 184.296 + 292.31D + 31.50P - 5.116DP - 3.69D^2 - 0.061P^2 + 0.0073DP^2 + 0.15D^2P$$

$r = 0.984$

Fig. 33a.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro tiempo de disgregación con Ac-Di-Sol®.



$$Z = -1713.315 + 286.79D + 31.45P - 5.09DP - 2.96 D^2 - 0.06P^2 + 0.007DP^2 + 0.14D^2P$$

$r = 0.984$

Fig. 33b.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro tiempo de disgregación con Explotab®.

Tabla XXXIII.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro tiempo de disgregación con Ac-Di-Sol®.

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

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

Tabla XXXIV.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro tiempo de disgregación con Explotab®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	11636.481*
Presión aplicada (P)	1597.534*
D×P	1603.312*

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

Tabla XXXV.- Distintas densidades (g/cc) medidas para las formulaciones con Ac-Di-Sol® como disgregante (media (d.e.)).

Fórmula	Densidad aparente (<i>bulk density</i>)	Densidad absoluta (<i>apparent density</i>)	Densidad del material (picnómetro gases)
A1	0.831 (0.013)	1.022 (0.009)	1.303 (0.101)
A2	0.950 (0.007)	1.0856 (0.004)	
A3	1.0171 ---	1.1130 ---	
B1	0.866 (0.007)	1.041 (0.004)	1.344 (0.122)
B2	0.964 (0.011)	1.088 (0.010)	
B3	0.988 (0.000)	1.102 (0.001)	
C1	0.847 (0.001)	1.057 (0.009)	1.439 (0.065)
C2	1.004 (0.015)	1.161 (0.015)	
C3	0.986 (0.004)	1.150 (0.013)	

Tabla XXXVI.- Distintas densidades (g/cc) medidas para las formulaciones con Explotab® como disgregante (media (d.e.)).

Fórmula	Densidad aparente (<i>bulk density</i>)	Densidad absoluta (<i>apparent density</i>)	Densidad del material (picnómetro gases)
A1	0.831 (0.013)	1.022 (0.009)	1.303 (0.101)
A2	0.950 (0.007)	1.0856 (0.004)	
A3	1.0171 ---	1.1130 ---	
D1	0.825 (0.005)	1.021 (0.014)	1.337 (0.042)
D2	0.941 (0.011)	1.115 (0.050)	
D3	0.983 (0.008)	1.159 (0.004)	
E1	0.876 (0.004)	1.099 (0.000)	1.353 (0.041)
E2	0.975 (0.007)	1.104 (0.006)	
E3	1.002 ---	1.119 ---	

Tabla XXXVII.- Porcentajes de porosidad de los distintos lotes de comprimidos elaborados con Ac-Di-Sol® como disgregante (media (d.e.)).

	100 MPa	200 MPa	300 MPa
A	25.31 (0.13)	15.04 (1.53)	10.37 ---
B	21.77 (0.21)	13.66 (0.37)	12.16 (0.09)
C	26.71 (0.55)	16.67 (3.62)	17.58 (1.39)

Tabla XXXVIII.- Porcentaje de porosidad de los distintos lotes de comprimidos elaborados con Explotab® como disgregante (media (d.e.)).

	100 MPa	200 MPa	300 MPa
A	25.31 (0.13)	15.04 (1.53)	10.37 ---
D	26.12 (0.84)	19.52 (3.63)	18.76 (0.33)
E	28.1 (0.66)	14.15 (0.04)	12.23 ---

Date: 07/10/95
 Sample ID: SA571002
 File Name: TANA1-P1.PRD

Normalized Volume vs. Radius

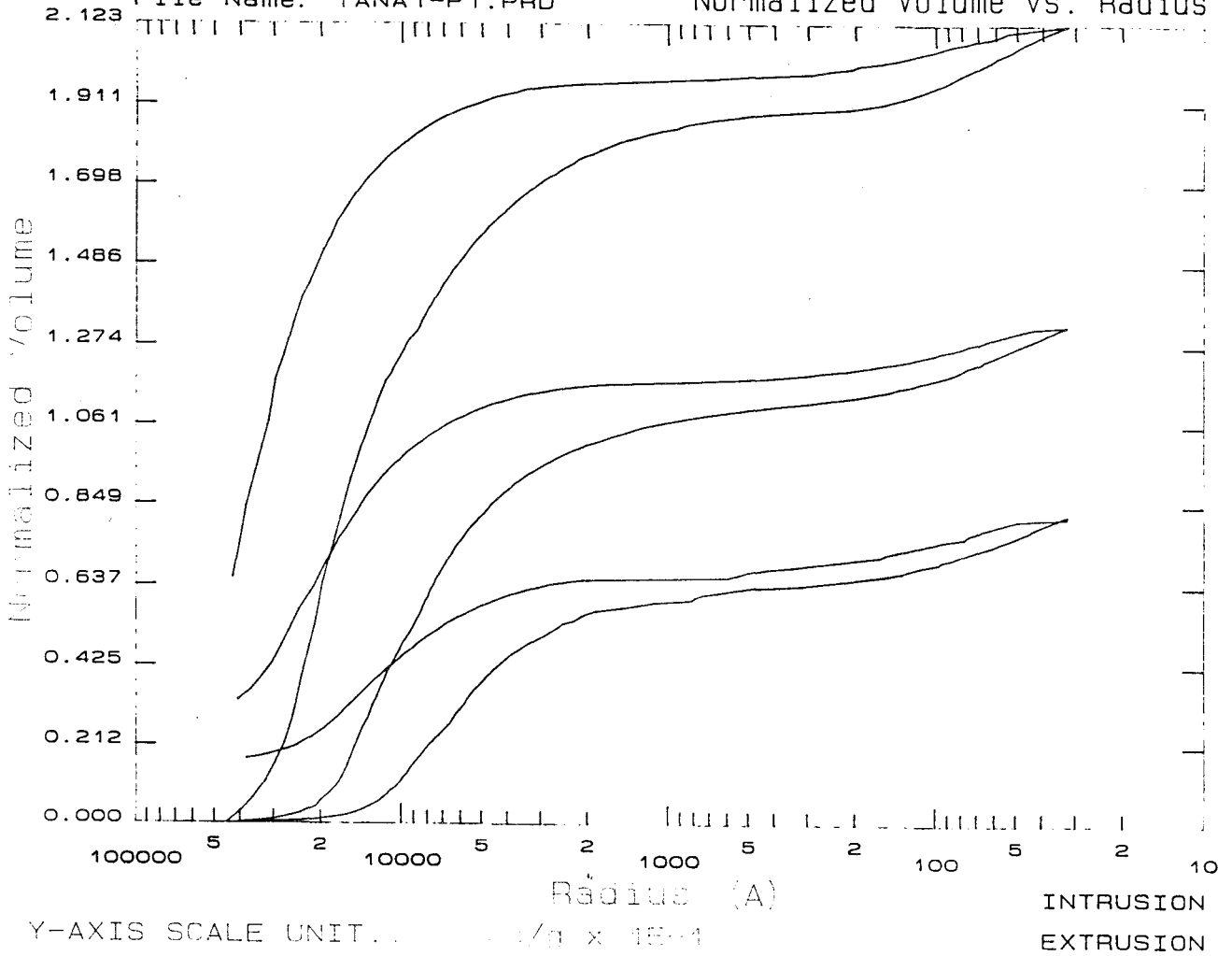


Fig. 34.- Volumen intruido frente a radio de poro de la formulación A (0%) a las distintas presiones.

Date: 07/13/95

Sample ID: SA571302

File Name: TANB1-P1.PRD

Normalized Volume vs. Radius

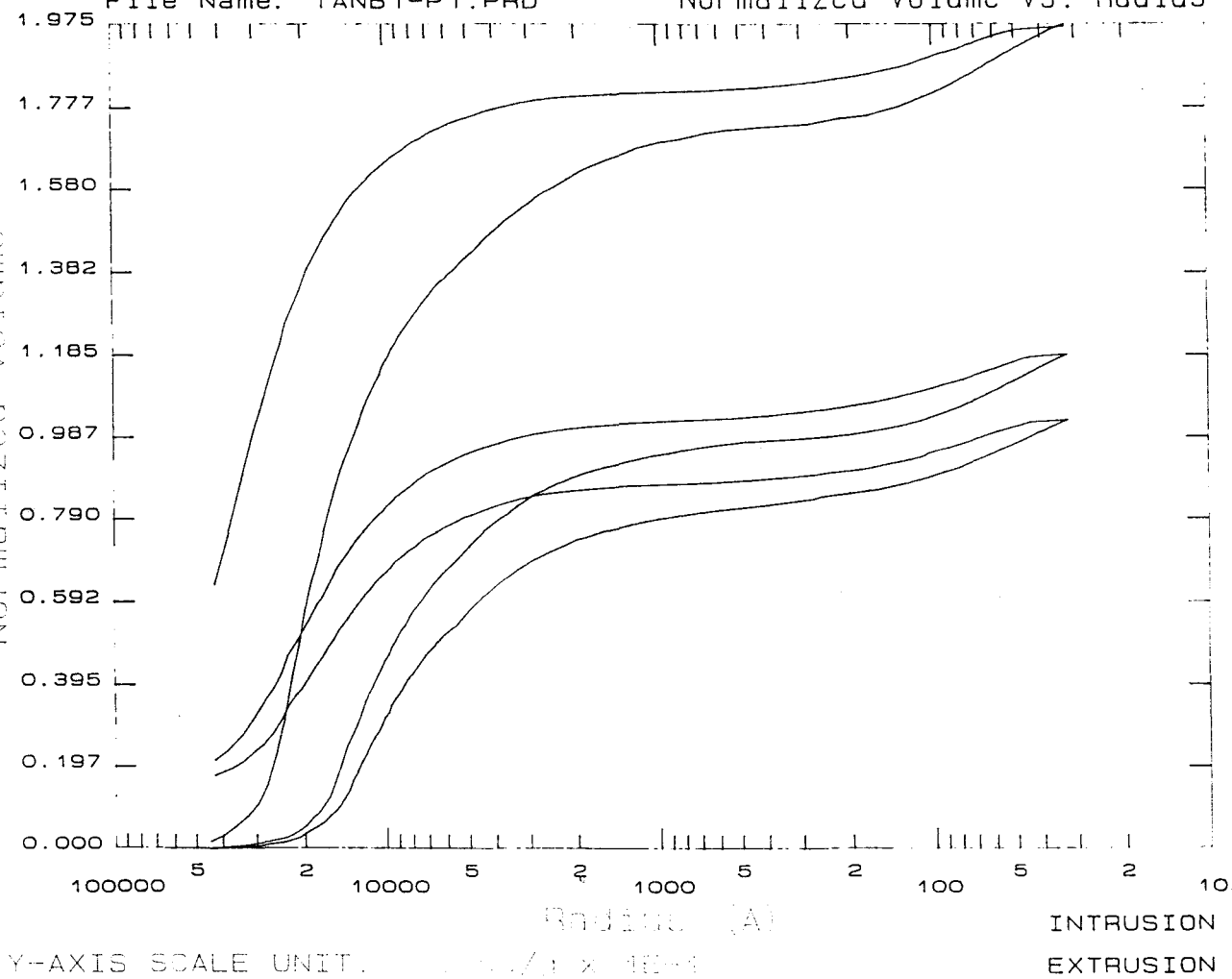


Fig. 35.- Volumen intruido frente a radio de poro de la formulación B (5% de Ac-DiSol®) a las distintas presiones.

Date: 11/02/95

Sample ID: SA5B0202

File Name: TANE1-P1.PRD

Normalized Volume vs. Radius

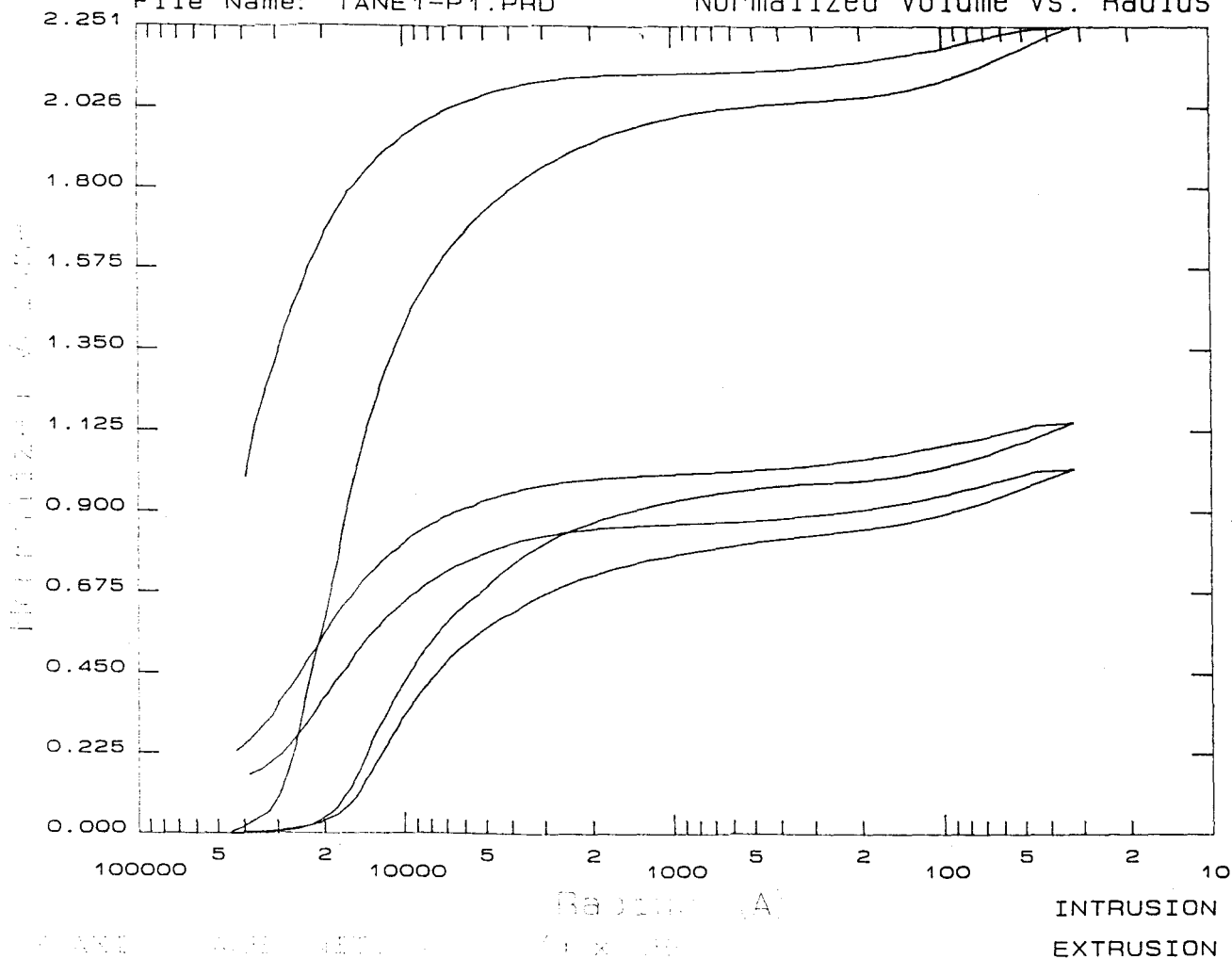


Fig. 36.- Volumen intruido frente a radio de poro de la formulación C (10% de Ac-DiSol®) a las distintas presiones.

Date: 07/26/95

Sample ID: SA572608

File Name: TANC1-P1.PROD

Normalized Volume vs. Radius

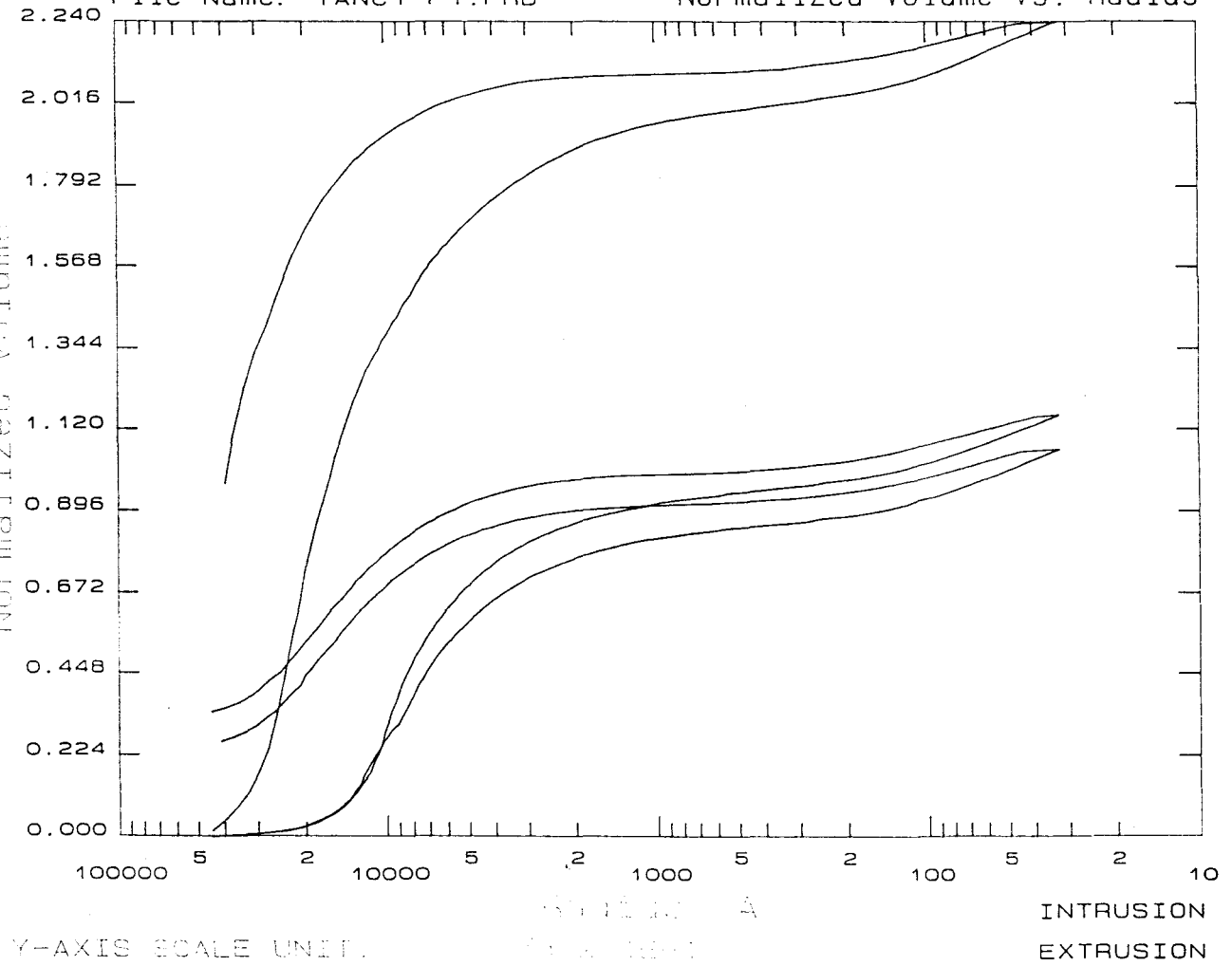


Fig. 37.- Volumen intruido frente a radio de poro de la formulación D (5% de Explotab®) a las distintas presiones.

Sample ID: SA592702

File Name: TAND1-P1.PRD

Normalized Volume vs. Radius

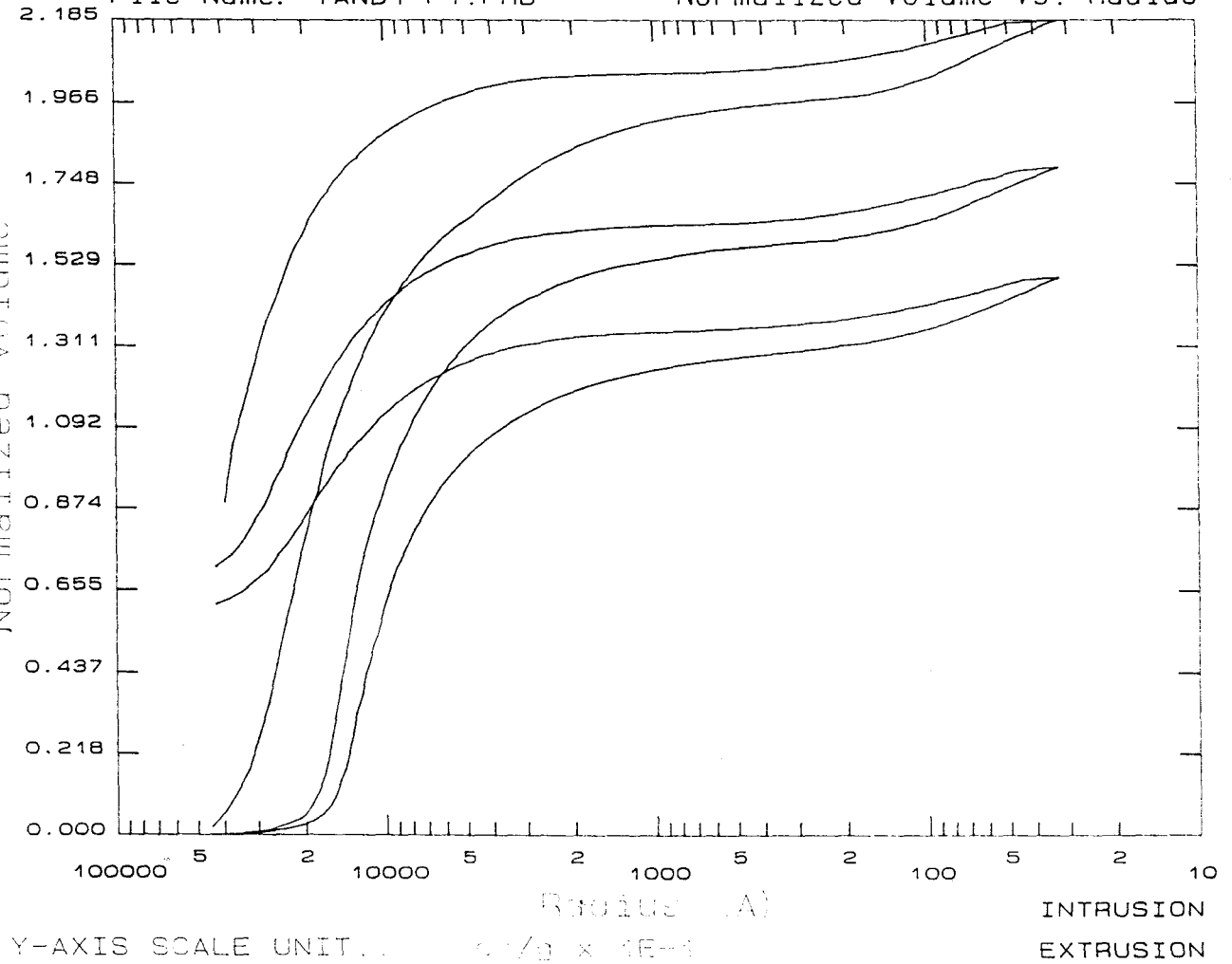
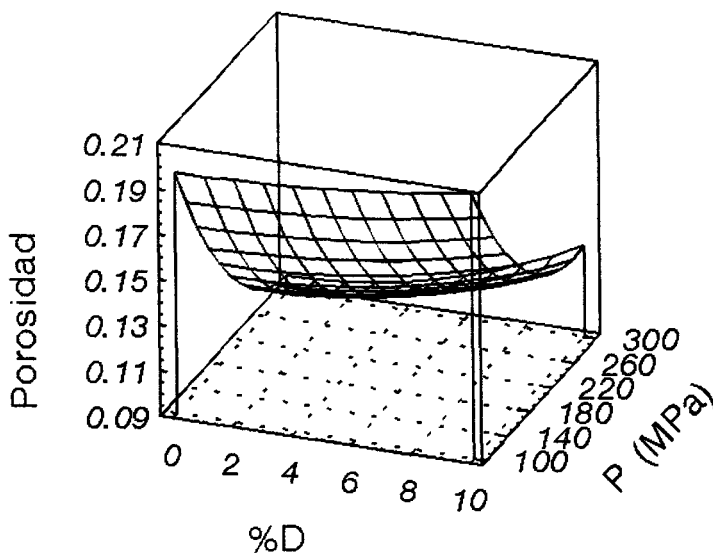


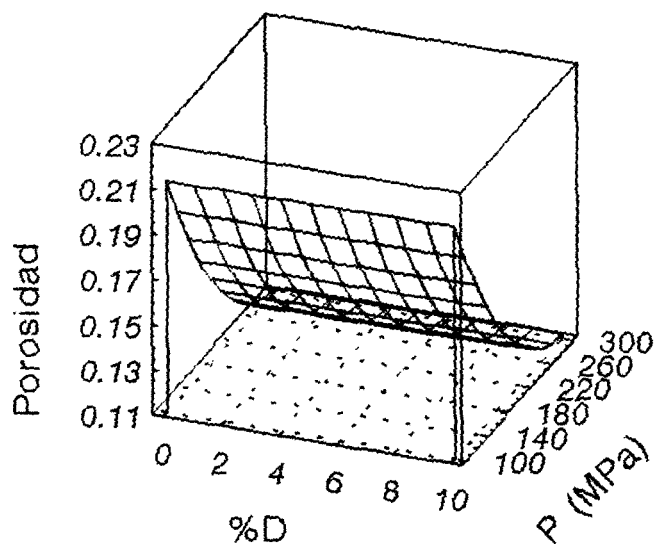
Fig. 38- Volumen intruido frente a radio de poro de la formulación E (10% de Explotab®) a las distintas presiones.



$$Z = 0.307 - 0.012D - 0.0012P + 0.001D^2 + 1.56E-6P^2 + 1.55E-7DP^2 - 4.82E-6D^2P$$

$r = 0.939$

Fig. 39a.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro porosidad con Ac-Di-Sol®.



$$Z = 0.289 - 0.00097P - 0.00116D^2 + 1.06E-6P^2 + 2.87E-6D^2P - 0.000012PD^2$$

$$r = 0.957$$

Fig. 39b.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro porosidad con Explotab®.

Tabla XII.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro porosidad con Ac-Di-Sol®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	8.03**
Presión aplicada (P)	100.12*
D×P	1.82

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

(**) Significativo para $\alpha < 0.05$.

Tabla XL.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro porosidad con Explotab®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	18.004*
Presión aplicada (P)	131.322*
D×P	7.172*

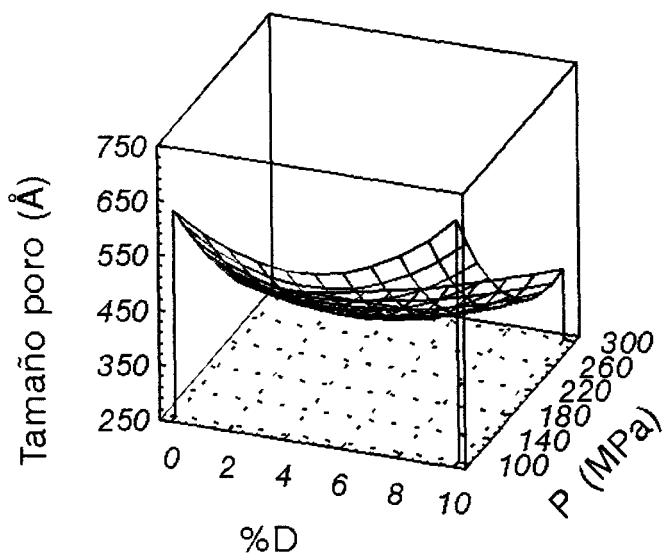
(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

Tabla XLI.- Radio medio de poro (Å) de los distintos lotes de comprimidos elaborados con Ac-Di-Sol® como disgregante (media (d.e.)).

	100 MPa	200 MPa	300 MPa
A	674.40 (32.38)	423.30 (34.51)	312.50 ---
B	566.45 (22.70)	392.80 (56.60)	359.25 ---
C	710.35 (6.15)	467.60 (112.0)	17.58 (1.39)

Tabla XLII.- Radio medio de poro (Å) de los distintos lotes de comprimidos elaborados con Explotab® como disgregante (media (d.e.)).

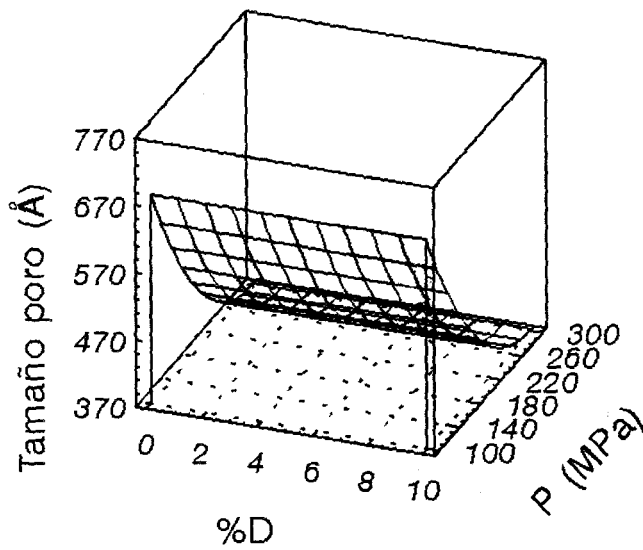
	100 MPa	200 MPa	300 MPa
A	674.40 (32.38)	423.30 (34.51)	312.5 ---
D	700.25 (69.08)	528.40 (75.66)	499.75 (2.47)
E	746.65 (30.76)	420.15 (39.10)	366.5 ---



$$Z = 930.41 - 42.09D - 3.46P + 6.22D^2 + 0.0044P^2 + 0.00055DP^2 - 0.019D^2P$$

$r = 0.906$

Fig. 40a.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro radio medio de poro con Ac-Di-Sol®.



$$Z = 927.682 - 3.34P + 3.699D^2 + 0.0041P^2 + 0.00081D^2P - 0.035PD^2$$

$r = 0.950$

Fig. 40b.- Superficie de respuesta correspondiente al parámetro radio medio de poro con Explotab®.

Tabla XLIII.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro tamaño medio de poro on Ac-Di-Sol®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	6.96**
Presión aplicada (P)	60.935*
D×P	1.24

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

(**) Significativo para $\alpha < 0.05$.

Tabla XLIV.- Resultados del ANOVA correspondiente al parámetro radio medio de poro con Explotab®.

Fuente de Variación	F de Snedecor
% Disgregante (D)	43.675*
Presión aplicada (P)	44.345*
D×P	18.090*

(*) Significativo para $\alpha < 0.01$.

Sample ID: SA572708
File Name: TANC3-2.PRD

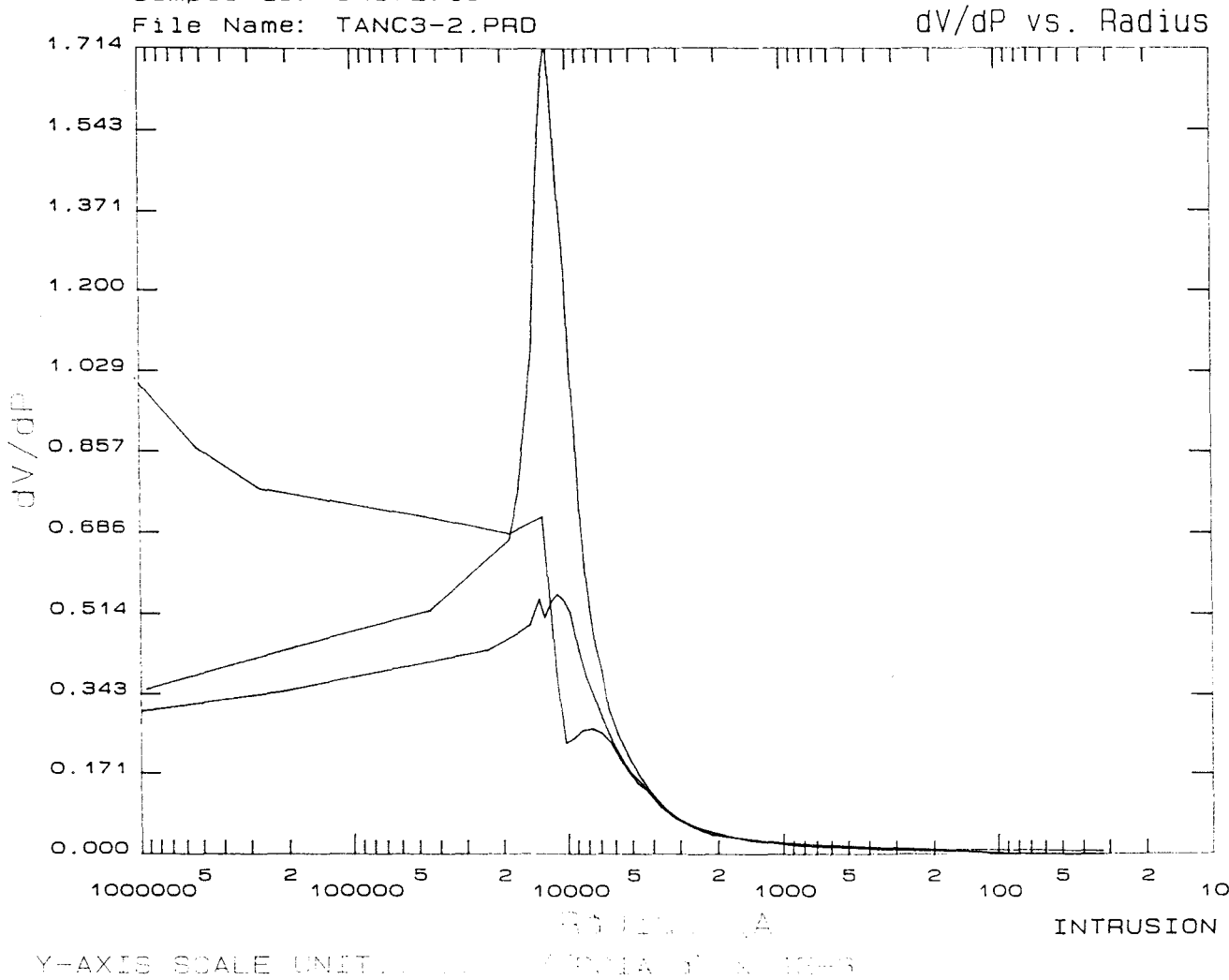


Fig. 41- Distribución de tamaño de poro (dV/dP frente a radio) de las formulaciones con Ac-Di-Sol®.

Date: 10/31/80
 Sample ID: SA5A3105
 File Name: TAND3-2.PRD

dV/dP vs. Radius

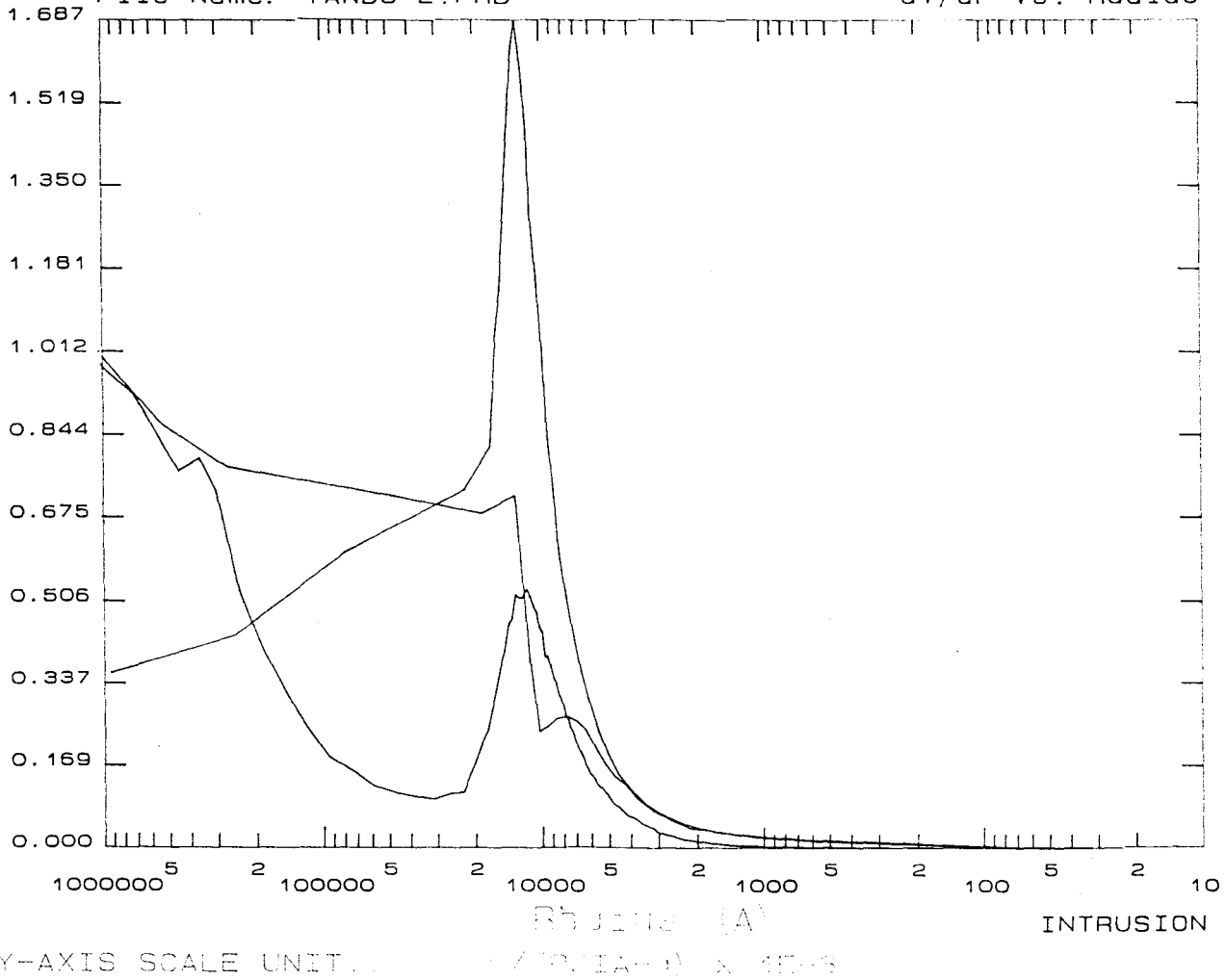


Fig. 42- Distribución de tamaño de poro (dV/dP frente a radio) de las formulaciones con Explotab®.

Conclusiones

1.- La calorimetría diferencial de barrido, realizada sobre tanato de albúmina, los tres excipientes mayoritarios en distintas mezclas a temperatura ambiente y tras almacenamiento a 50° C, conmducen a señalar la no existencia de incompatibilidades entre el fármaco y los excipientes ensayados.

2.- Los resultados de los ANOVA realizados para los parámetros de medida indirecta de flujo para las formulaciones con ambos disgregantes, demostraron que sólo Explotab® tuvo cierta influencia sobre las propiedades de flujo de las mezclas, influencia, aunque estadísticamente significativa, en la práctica poco relevante.

3.- Los resultados de la medida del coeficiente de lubricación (R) demostraron que para Ac-Di-Sol® la concentración intermedia produjo una reducción de la fricción entre las partículas y las paredes de la cámara de compresión.

4.- La presión aplicada parece ser el efecto más influyente en lo rferente al resto de los parámetros de compresión, mientras que la concentración de disgregante tiene poca influencia, en especial en el caso de Ac-Di-Sol®

5.- Los valores calculados a partir de la inversa de la pendiente de la ecuación de Heckel demostraron un mecanismo predominante de deformación plástica para todas las formulaciones. La recuperación elástica inmediata fue comparable a la de almidones.

6.- Los ensayos de comprimidos realizados a los distintos lotes mostraron aceptables resultados con respecto a los recomendados por las distintas

farmacopeas. Mientras la presión aplicada fue el parámetro más influyente, la concentración de disgregante no afectó especialmente a los ensayos y, cuando sí lo hizo, se mantuvo dentro de los límites aceptables.

7.- El porcentaje de ambos disgregantes ejerce una marcada influencia sobre la disminución de los valores de tiempo de disgregación, si bien esto se estabiliza a concentraciones entre el 5 y el 10%.

8.- Es posible establecer una correlación entre porosidad y tiempo de disgregación sobre la base de que el hinchamiento es el principal mecanismo de acción de ambos disgregantes. La fracción de mayor tamaño de poro juega un papel decisivo en la participación activa de toda la estructura en la disgregación del comprimido. Este efecto se ve aumentado en el caso de Ac-Di-Sol® con formación de una red continua de superdisgregante a concentraciones intermedias. A partir de estas concentraciones, el tiempo de disgregación se hace prácticamente independiente de la presión.

Bibliografia

Adikwu, M.U.; Udeala, O.K. y Ohiri, F.C.: "*Evaluation of prosopis gum in tableting. II. Disintegrant properties*", S.T.P. Pharma Sci. **1992**; 2(3): 221-226.

Amstrong, N.A. y Morton, F.S.S.: "*The effect of granulating agents on the elasticity and plasticity of powders*", J. Powder Bulk Technol. **1978**; 1:32-35.

Aoki, M.; Ogawa, S.; Hayashi, S.; Hirayama, M. y Nakajima, H.: "*Lubrication of pharmaceuticals powders. V. Apparent specific volumes obtained from mixtures of two components*", Yakuzaijaku Zasshi **1967**; 27: 322-326.

Armstrong, N.; Minchom, C. y Patel, V.: "*Density determination of powders by liquid displacements methods*", Drug Dev. Ind. Phar. **1989**; 15(4): 549-559.

Artalejo-Ortega, B.; Bamio-Nuez, A.; del Pozo Carrascosa, A. y Faulí, C.: "*Optimización de procesos de mezclado. (I). Teoría*", Ind. Pharm. **1992**; En/Feb: 89-94.

Augsburguer, L. L. y Shangraw, R. F.: "*Effect of glidants in tableting*", J.Pharm. Sci. **1966**; 55: 418-423.

Ávila, E.: "*Difractometría y porosimetría en el análisis de la orientación preferente del cristal y la estabilidad del fármaco en comprimidos*", Tesis de Licenciatura, Sevilla, **1996**.

Bergman, L.A. y Bandelin, F.J.: "*Effects of concentration, aging and temperature on tablet disintegrants in a soluble direct compression system*", J. Pharm. Sci. **1965**; 54: 445-447.

Bertoni, M.; Ferrari, F.; Bonferoni, M.C.; Rossi, S. y Caramella, C.: "*Functionality tests for tablet disintegrants: the case of sodium carboxymethylcelluloses*", Pharmaceutical Technology Europe **1995**; Nov.: 17-24.

Bhargava, H.N.; Shah, D.; Anaebonam, A. y Oza, B.: *"An evaluation of Smecta as a tablet disintegrant and dissolution aid"*, Drug Dev. Ind. Pharm. **1991**; 17(15): 2093-2102.

Bolhuis, G.K. y Lerk, C.F.: *"Comparative evaluation of excipients for direct compression"*, Pharm. Weekblad **1973**; 108: 469-481.

Bolhuis, G.K.; Lerk, C.F. y Broersma, P.: *"Mixing action and evaluation of tablet lubricants in direct compression"*, Drug Dev. Ind. Pharm. **1980**; 6: 15-33.

Bolhuis, G.K.; Smallenbroek, A.J. y Lerk, C.F.: *"Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing. Part. 1. Effect on tablet disintegration"*, J. Pharm. Sci. **1981**; 70: 1328-1330.

Bolhuis, G. K.; Van Kamp, H.V.; Lerk, C.F. y Sessink, F.G.M.: *"On the mechanism of action of modern disintegrants"*, Acta Pharm. Technol. **1982**; 28: 111-114.

Bolhuis, G.K.; Reichman, G.; Lerk, C.F.; Van Kamp, H.V. y Zuurman, K.: *"Evaluation of anhydrous α -lactose, a new excipient in direct compression"*, Drug Dev. Ind. Pharm. **1985**; 11: 1657-1681.

Bolhuis, G.K.; Arends-Scholte, A.W.; Stuu, G.J. y de Vries, J.A.: *"Disintegration efficiency of sodium starch glycolates, prepared from different native starches"*, Eur. J. Pharm. Biopharm. **1994**; 40 (5): 317-320.

Borzunov, E.E. y Nesmiyan, T.Y.: *"Swelling substances as disintegration agents in the manufacture of tablets"*, Khim.-Farm. Zh. **1968**; 2: 44-47.

Borzunov, E.E. y Shevchenko, S.M.: *"Effect of auxiliary substance composition on the break-up of tablets"*, Farmatsiya **1969**; 18: 20-23.

Botha, S.A. y Lötter, A.P.: "*Compatibility study between atenolol and tablet excipients using Differential Scanning Calorimetry*", Drug Dev. Ind. Pharm. **1990a**, 16: 1945-1954.

Botha, S.A. y Lötter, A.P.: "*Compatibility study between oxprenolol hydrochloride, temazepam and tablet excipients using Differential Scanning Calorimetry*", Drug Dev. Ind. Pharm. **1990b**; 16 (2): 331-345.

Caramella, C.; Colombo, P.; Conte, U.; Gazzaniga, A. y La Manna, A.: "*The role of swelling in the disintegration process*", Int.J. Pharm. Technol. Prod. Manuf. **1984**; 5: 1-5.

Caramella, C.; Colombo, P.; Conte, U. y La Manna, A.: "*Tablet disintegration update: The dynamic approach*", Drug Dev. Ind. Pharm. **1987**; 13 (12): 2111-2145.

Caramella, C.; Ferrari, F.; Bonferoni, M.C. y Ronchi, M.: "*Disintegrants in solid dosage forms*", Drug Dev. Ind. Pharm. **1990**; 16 (17): 2561-2577.

Carr, R.L.: "*Classifying flow properties of solids*", Chem. Eng. **1965**; 72: 69-72.

Cartensen, J.T. y Toure, P.: "*Compression cycles in tableting*", Powder Technol. **1980**; 26: 199-204.

Casahoursat, L.; Palancade, P.; Bordes, J. P. y Quilichini, R.: "*Etude d'un modèle de poudre. Influence de la porosité sur la vitesse d'écoulement et la capacité de tassement*", Pharm. Acta Helv. **1977**; 52: 271-277.

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

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

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

Concheiro, A; Vila-Jato, J.L. y Torres, D: "*Problématique des excipients pour compression directe*", S.T.P. Pharma **1987**; 3: 886-894.

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

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

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

Chalabala, M. y Mály, J.: "*Studien über tabletten*", Pharm. Ind. **1966**; 28: 542-545.

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

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

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

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

De Blaey, C.J. y Polderman, J.: *"The quantitative interpretation of force-displacement curves"*, Pharm. Weekblad **1970**; 105: 241-250.

De Blaey, C.J. y Polderman, J.: *"Compression of Pharmaceuticals: Registration and determination of force-displacement curves. using a small digital computer"*, Pharm. Weekblad. **1971**; 106:57-65.

Dees, P.J., Tesis Doctoral. Leyden. Holanda. **1980**.

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

Delattre, L.; Gillard, J.; Roland, M. y Jaminet, F.: *"Relation entre la vitesse d'écoulement et les propriétés angulaires ou le comportement au tassement de diluants pour la compression directe"*, J. Pharm. Belg. **1973**; 28: 575-590.

Delattre, L.; Gillard, J.; Jaminet, F. y Roland, M.: *"Étude comparative d'agents lubrifiants dans des excipients pour compression directe"*, J. Pharm. Belg. **1976**; 497-508.

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

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

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

Doelker, E.: *"Recent advances in tableting science"*, Boll. Chim. Pharm. **1988**, 127: 37-

49.

Doelker, E.; Gurny, R. y Mordier, D.: "*Effect of the type of binder on the work involved in the compression of granulations*", Acta Pharm. Techn. **1980**; 26(3): 155-158.

Duberg, H. y Nyström, C. 8 Nordiska Symposiet för Farmacilärare, Turku, Finland, 11-12 June **1985**, Abstract nº 26.

Erdős, S.: "*Spontaneous disintegration*", Pharm. Ind. **1986**; 5: 503-507.

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

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

Faroongsarng, D. y Peck, G.E.: "*The role of liquid water uptake by an insoluble tablet containing a disintegrant*", Drug Dev. Ind. Pharm. **1994**; 20(10): 1777-1794.

Fassihi, A.R.: "*Characteristics of hydrogel as disintegrant in solid dose technology*", J. Pharm. Pharmacol. **1989**; 41: 853-855.

Feinstein, W. y Bartilucci, A.J.: "*Comparative study of selected disintegrating agents*", J. Pharm. Sci. **1966**; 55: 332-334.

Fell, J.T. y Newton, J. M.: "*Determination of tablet strength by the diametral compression test*", J. Pharm. Sci. **1970**, 59: 688-691.

Fell, J.T. y Newton, J. M.: "*Effect of particle size and speed compaction on density changes in tablets of crystalline and spray-dried lactose*", J. Pharm. Sci. **1971**, 60: 1866-1869.

Fenyvesi, W.; Balazs, A.; Szalay, L. y Saghi, P.: "*Comparative study of sodium starch glycolate as a direct compression disintegrant*", Acta Pharm. Hung. **1991**; 61: 153-159.

Ferrari, F.; Rossi, S.; Bertoni, M.; Caramella, C. y Geddo, M.: "*Modelling of water penetration into fast disintegrating tablets*", S.T.P. Pharma **1991**; 1(2): 137-144.

Fessi, H.; Marty, J.P.; Puisieux, F. y Cartensen, J.T.: "*Equation relating to the Higuchi R-ratio of lubrication*", Int. J. Pharm. **1986**; 30: 209-213.

Fox, C.D.; Richman, M.D.; Reier, G.E. y Shangraw, R.: "*Microcrystalline cellulose in tableting*", Drug Cosmet. Ind. **1974**; 92: 161-164 y 258-261.

Fraser, D.R. y Ganderton, D.: "*Effect of starch type, concentration and distribution on the penetration and disruption of tablets by water*", J. Pharm. Pharmacol. **1971**; 23: 18S-24S.

Ganderton, D. y Fraser, D.R.: "*Some observations of the penetration and disruption of tablets by water*", J. Pharm. Pharmacol. **1970**; 22: 95S-103S.

Ganderton, D. y Selkirk, A.B.: "*Effect of granule properties on the pore structure of tablets of sucrose and lactose*", J. Pharm. Pharmacol. **1970**; 22: 345-352.

Gissinger, D. y Stamm, A.: "*Comparative evaluation of the properties of some tablet disintegrants*", Drug Dev. Ind. Pharm. **1980**; 6: 511-536.

Goldberg, A. S.: "*Bulk solids flow considerations affect hopper design and performances*", Particul. Matter. **1973**; 4: 16-18.

Gordon, M.S.; Chatterjee, B. y Chowan, Z.T.: "*Effect of the mode of croscarmellose sodium incorporation on tablet dissolution and friability*", J. Pharm. Sci. **1990**; 79 (1): 43-47.

Graf, E.; Ghanem, A.H. y Mahmoud, H.: "*Studies on direct compression of pharmaceuticals. Part. 8. Role of liquid penetration and humidity on tablet formulations*", Pharm. Ind. **1982**; 44 (2): 200-203.

Graf, E.; Ghanem, A.H. y Mahmoud, H.: "*Studies on direct compression of pharmaceuticals. Part. 19. Effect of moisture on tablet physical parameters and bioavailability*", Pharm. Ind. **1986**; 48 (3): 292-295.

Gregg, S.J. y Sing, S.K.W. en *Adsorption, surface area and porosity*, Academic Press Inc. Londres, **1967**.

Gross, H.B. y Becker, C.H.: "*A comparative study of tablet disintegrating agents*", Journal of the American Pharmaceutical Association **1952**, Vol.51: 157-161.

Gunsel, W.C.; Swartz, C.J. y Kaning, J.L.: "*Tablets*", en *The theory and practice of industrial pharmacy*. Lachman, L ed.; Lea & Febiger, Philadelphia **1980**, 305-345.

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

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

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

Heckel, R.W.: "*Density-pressure relationship in powder compaction*", Trans. Metall. Soc. AIME **1961a**; 221: 671-675.

Heckel, R.W.: "*An analysis of powder compaction phenomenon*", Trans. Metall. Soc. AIME **1961b**; 221: 1001-1008.

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

Hill, P.M.: "*Effect of compression force and corn starch on tablet disintegration time*", J. Pharm. Sci. **1976**; 65: 1694-1697.

Hölzer, A.W. y Sjögren, J.: "*The influence of the tablet thickness on measurements of friction during tableting*", Acta Pharm. Succ. **1978**; 15: 59-66.

Hölzer, A.W. y Sjögren, J.: "*Evaluation of some lubricants by the comparison of friction coefficients and tablet properties*", Acta Pharm. Succ. **1981**; 18: 139-148.

Huber, H.E.; Dale, L. B. y Christenson, G.L.: "*Utilization of hydrophilic gums for the control of drug release from tablet formulations. I. Disintegration and dissolution behavior*", J. Pharm. Sci. **1966**; 55: 974-976.

Huettenrauch, R. y Schemm, U.: "*Effect of air pressure and air composition on the disintegration time of tablets*", Pharmazie **1970**; 25: 699-700.

Humbert-Droz, P.; Mordier, D. y Doelker, D.: "*Densification behaviour of powder mixtures*", Acta Pharm. Technol. **1983**; 29 (2): 69-73.

Ilkka, J. y Paronen, P.: "*Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation*", Int. J. Pharm. **1993**; 94: 181-187.

Ingram, J.T. y Lowenthal, W.: "*Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant. I. Factors that affect the swelling of starch grains at 37 °C*", J. Pharm. Sci. **1966**; 55: 614-617.

Ingram, J.T. y Lowenthal, W.: "*Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant. III. Factors affecting starch grain damage and their effect on swelling of starch grains and disintegration of tablets at 37°*", J. Pharm. Sci. **1968**; 57: 393-399.

Jaminet, F.: "*Effects of the adjuvants in a tablet on certain characteristics of the latter. I. Effect of the viscosity of sodium carboxymethyl celluloses used as binding and disintegrating agents on the rate of disintegration of clay tablets*", J. Pharm. Belg. **1964**; 19: 144-150.

Jaminet, F.; Delattre, L. y Godfriaux, G.: "*Action of adjuvants of compressed tablets on the characteristics of the latter. II: Mode of action of sodium carboxymethylcellulose and alginates on the disintegration rate of compressed tablets*", J. Pharm. Belg. **1967**; 22: 95-108.

Järvinen, M.J. y Juslin, M.J.: "*On frictional work at the die wall during tablet compression*", Farm. Aikak. **1974**; 83: 1-8.

Järvinen, M.J. y Juslin, M.J.: "*Comments on Evaluation of force-displacement measurements during one-sided powder compaction in a die: the influence of friction with die wall and of the diameter of punches and die on upper and lower punch pressure*", Powder Technol., **1981**; 28:115.

Johnson, J.R.; Wang, L.H.; Gordon, M.S. y Chowhan, Z.T.: "*Effect of formulation solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in tablets prepared by wet granulation, in terms of dissolution*", J. Pharm. Sci. **1991**; 80: 469-471.

Johnston, G.P.; Smith, D.M. y Melendez, I.: "*Compression effects in mercury porosimetry*", Powder Technology **1990**; 61: 289-294.

Juppo, A.M. y Yliruusi, J.: "*Effect of amount of granulation liquid on total pore volumen and pore size distribution of lactose, glucose and mannitol granules*", Eur.

J. Pharm. Biopharm **1994**; 40(5): 299-309.

Juppo, A.M.: "*Relationship between force and pore structure of lactose, glucose and mannitol tablets*", Int. J. Pharm. **1996a**; 127: 95-102.

Juppo, A.M.: "*Porosity parameters of lactose, glucose and mannitol tablets obtained by mercury porosimetry*", Int. J. Pharm. **1996b**; 129: 1-12.

Juslin, M. y Paronen, P.: "*Xylan-a possible filler and disintegrant for tablets*", J. Pharm. Pharmacol. **1984**; 36: 256-257.

Khan, K.A. y Rhodes, C.T.: "*Effect of disintegrant concentration on disintegration and compression characteristics of two insoluble direct compression systems*", Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences **1973**; 8(3): 77-80.

Knoechel, E.L.; Sperry, C.C. y Lintner, C.J.: "*Instrumented rotary tablet machines. II. Evaluation and typical applications in pharmaceutical research, development and production studies*", J. Pharm. Sci. **1967**; 56: 116-130.

Kornblum, S.S. y Stoopak, S.B.: "*New tablet disintegrant agent: crosslinked polyvinylpyrrolidone*", J. Pharm. Sci. **1973**; 62: 43-49.

Kristoffersson, E. y Krogerus, V.E.: "*Deformation of tablet masses containing polyethylene glycol 4000 in tableting and the disintegration time of tablets*", Farm. Aikak. **1970**; 79: 1-7.

Krowczynski, L. y Stozek, T.: "*Influence of binders on dissolution time of sulfadimine from tablets*", Diss. Pharm. Pharmacol. **1968**; 20: 665-673.

Kwan, K.C., Swart, F.O. y Mattocks, A.M.: "*Factors affecting tablet disintegration*", J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. **1957**; 46: 236-239.

Landin, M.; Vázquez, M.J.; Souto, C.; Concheiro, A.; Gómez-Amoza, J.L. y Martínez-Pacheco, R.: "*Comparison of two varieties of microcrystalline cellulose as filler-binders. I. Prednisone tablets*", Drug Dev. Ind. Pharm. **1992**; 18: 355-368.

List, P.H. y Muazzam, U.A.: "*Swelling-the force that disintegrants*", Drugs Made Ger. **1979**; 22: 161-170.

Litter, M. en *Farmacología experimental y clínica*. 8ª Ed. El Ateneo. Buenos Aires **1980**.

Lowell, S. y Shield, J.E. en *Powder surface area and porosity*, 2ª Ed. Chapman and Hall, Londres, **1983**.

Lowenthal, W.: "*Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant. V. Effect of starch grain deformation*", J. Pharm. Sci. **1972a**; 61: 455-459.

Lowenthal, W.: "*Disintegration of tablets*". J. Pharm. Sci. **1972b**; 61 (11): 1695-1711.

Lowenthal, W. y Burrus, R.A.: "*Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant. Effect of medicaments and disintegrants on mean pore diameter and porosity*", J. Pharm. Sci. **1971**; 60: 1325- 1332.

Lowenthal, W. y Wood, J.H.: "*Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant. VI. Location and structure of starch in tablets*", J. Pharm. Sci. **1973**; 62(2): 287-293.

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

Lubner, G.C. y Ricciardello, G.: "*Influence of flow promoting agents on the flow properties of mixtures of powders and on the physical properties of the resulting*

tablets", *Boll. Chim. Pharm.* **1977**; 116: 40-53.

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

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

Matsumaru, H.: *"Mechanism of tablet compression and disintegration. IV. Evolution of wetting heat and its relation to compressional force"*, *Yakugaku Zasshi* **1959a**; 79: 63-64.

Matsumaru, H.: *"Mechanism of tablet compression and disintegration. VII. Microstructure of bottle-neck-type pore of aluminum silicate"*, *Yakugaku Zasshi* **1959b**; 79: 198-201.

Matsumaru, H.: *"VIII. Phenomena of disintegration and water-penetration caused by microstructure of aluminum silicate"*, *Yakugaku Zasshi* **1959c**; 79: 202-204.

Mendes, R. W.: *"Evaluation of powdered cellulose as a direct compression carrier"*, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **1980**; 6: 161-176.

Mendes, R.W. y Brannon, J.L.: *"Tablet binders"*, *Drug. Cosmet. Ind.* **1968**; 103:46-48.

Michalski, K.; Surowiecki, J. y Chrzaszcz, W.I.: *"Application of bentonite in the technology of tablet preparation"*, *Farm. Pol.* **1966**; 222: 505-509.

Mital, H.C. y Ocran, J.: *"Cassava and yam starches as tableting disintegrants"*, *Pharm. Acta Helv.* **1968**; 43: 493-496.

Mollan, M.J. y Çellik, M.: "*Characterization of directly compressible maltodextrins and acetaminophen mixtures*", Drug Dev. Ind. Pharm. **1994**; 20: 3131-3149.

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

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

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

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

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

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

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

Muñoz-Ruiz, A.; Velasco, V.; Monedero, M.C. y Jiménez-Castellanos, M. R.:

"*Tabletting properties of new granular microcrystalline celluloses*", Eur. J. Biopharm. **1994b**; 40: 36-40.

Muñoz-Ruiz, A. y Paronen, P.: "*Time-dependent densification behaviour of cyclodextrins*", J. Pharm. Pharmacol. **1996**; 48: 790-797.

Muñoz-Ruiz, A.; Payán, T.; Justo, A.; Velasco, V. y Jiménez-Castellanos, R.: "*X-ray tablet and raw diffraction as a method to study compression parameters in a direct compression excipient, Compril®*", Int. J. Pharm. **1996**; in press.

Mura, P.; Manderioli, A.; Bramanti, G.; Furlanetto, S. y Pinzauti, S.: "*Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compactability of ketoprofen with excipients*", Ind. J. Pharm. **1995**; 119: 71-79.

Nelson E., Naqvi, S.M. Busse, L.W. y Higuchi, T.: "*The physics of tablet compression. IV. Relationship of ejection and upper and lower punch forces during compressional process: Application of measurements to comparison of tablet lubricants*", J. Am. Pharm. Assoc. **1954**; XLIII:596-602.

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

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

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

Nogami, H.; Nagai, T.; Fukuoka, E. y Sonobe, T.: "*Powdered preparations. XXVIII.*

Disintegration of the aspirin tablets containing potato starch and microcrystalline cellulose in various concentrations", Chem. Pharm. Bull. **1969**; 17: 1450-1455.

Nystron, G.; Alderborn, G.; Duberg, M. y Karehill, P.G.: *"Bonding surface area and bonding mechanism- Two important factors for the understanding of powder compactability"*, Drug Dev. Ind. Pharm. **1993**; 19(17-18): 2143-2193.

Paronen, P.: *"Heckel plots as indicators of elastic properties of pharmaceuticals"* en Pharmaceutical Technology. Tableting technology. Vol. I. Ed. M.H. Rubinstein/Ellis Horwood Limited, New York, **1987**, 139-144.

Paronen, P. y Juslin, M.: *"Compressional characteristics of four starches"*, J. Pharm. Pharmacol. **1983**; 35: 627-635.

Patel, N.R. y Hopponen, R.E.: *"Mechanism of action of starch as a disintegrant agent in aspirin tablets"*, J. Pharm. Sci. **1966**; 55: 1065-1068.

Peck, G.E.; Baley, G.J.; McCurdy, V.E. y Banker, G.S.: *"Tablet formulation and design"*, en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 1; 2ª Ed.; (Lieberman, Lachman, Schwartz ed.) Marcel Dekker Inc. New York, **1989**.

Phadke, D.S.; Keeney, M.P. y Norris, D.A.: *"Evaluation of batch-to-batch and manufacturer-to manufacturer variability in the physical properties of talc and stearic acid"*, Drug Dev. Ind. Pharm. **1994**; 20(5): 859-871.

Polderman, J. y de Blacy, C.J.: *"The measurement of the work involved in tablet compression"*, Farm. Aikak. **1971**; 80:111-118.

Ponchel, G.: *"La densification des poudres pharmaceutics: fragmentation particulaire et compressibilité intrinsèque"*. Tesis doctoral, París **1987**.

Puech, A. y Serraro, J.J.: *"Disintegration tablets. Effect of the solubility of the active principle and role of various disaggregating agents"*, J. Pharm. Belg. **1970**; 25: 299-308.

Ragnarsson, G. y Sjögren, J.: *"Work of friction and net work during compaction"*, J. Pharm. Pharmacol. **1983**; 35: 201-204.

Ragnarsson, G. y Sjögren, J.: *"Force-displacement measurements in tableting"*, J. Pharm. Pharmacol. **1985**; 37: 145-150.

Reich, B. y Gstimer, F.: *"Texture of starch tablets"*, Arch. Pharm. **1968**; 301: 830-839.

Richards, J.M., U.S. pat. 216,107 (1879).

Ringard, J. y Guyot-Hermann, A.M.: *"Influence of formation of a hydrophilic and continuous network of starch on tablet properties. 1. Repercussion on disintegration time of tablets and dissolution rate of drugs"*, J. Pharm. Belg. **1978**; 33: 99-110.

Rubinstein, M.H. y Bodey, D.M.: *"Disaggregation of compressed tablets"*, J. Pharm. Sci. **1976**; 65(12): 1749-1753.

Rudnic, E.M.; Rhodes, C.T.; Bavitz, J.F. y Schwartz, J.B.: *"Some effects of relatively low levels of eight tablet disintegrants on a direct compression system"*, Drug. Dev. Indl. Pharm. **1981**; 7: 347-358.

Rudnic, E.M.; Rhodes, C.T.; Welch, S. y Bernardo, P.: *"Evaluation of the mechanism of disintegrant action"*, Drug. Dev. Ind. Pharm. **1982**; 8: 87-109.

Sadjady, S.K.; Rubinstein, M.H. y Simpkin, G.T.: *"Investigation of tableting machine variables on tablet friction and lubrication: compression and ejection speed and ejection lag time"*, en M.H. Rubinstein (Ed.) Pharmaceutical Technology: Tableting

Technology, Chichester, 1993, Vol.2: 105-119.

Sakr, A.M. y Sidhom, M.: "*Direct compression of diuretic tablets. Part 2. Efectiveness of crosslinked carboxymethylcellulose in direct compressed hydrochlorothiazide tablets*", Pharm. Ind. **1988**; 50: 105-107.

Seikh-Salem, M. y Fell, J.T.: "*Compaction characteristics of mixtures of materials with dissimilar compaction mechanisms*", Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. **1981**; 2 (1): 19-22.

Sekulovic, D.; Zahc, L. Nikitovic, L.; Radovanovic, N. y Vaskovic, M.: "*Investigation of the properties of Elcema G 250 tablets relative to the type of disintegrant used*", Pharmazie **1988**; 43 H2, 139.

Selkirk, A.B. y Ganderton, D.: "*Investigation of the pore structure of the tablets of sucrose and lactose by mercury porosimetry*", J. Pharm. Pharmacol. **1970a**; 22: 79S-85S.

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

Selmeczi, B. y Kedvessy, G.: "*Study of the influence of some new additives on the physical properties of tablets*", G. Acta Pharm. Hung. **1970**; 40: 124-127.

Shah, N.H.; Lazarus, J.H.; Seth, P.R. y Jarowski, C.I.: "*Carboxymethylcellulose: Effect of degree of polymerization and substitution on tablet disintegration and dissolution*", J.Pharm. Sci. **1981**; 70(6). 611-613.

Shangraw, R.F.; Wallace, J.W. y Bowers, F.M.: "*Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression*", Pharm. Techn. **1981**; Sep-Oct.

Shelikoff, M. y Katdare, A.: "*Porosimetric measurement of ponalrestat*", Internal memo Merck, Co. **1989**.

Stamm, A. y Mathis, C.: "*Étude de la comprimabilité de différents excipients pour compression directe*", S.T.P. Pharma **1976**; 5: 245-253.

Train, D.: "*Some aspects of the property of angle of repose of powders*", J. Pharm. Pharmacol. **1958**; 10: 127T-134T.

Traisnel, M.: "*La fluidité des poudres en Technologie Pharmaceutique*", 3ème Colloque de Pharmacie Industrielle, Lille, 118-155, **1971**.

U.S.P. XXIII, N.F. 18 Ed. Unites States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, **1995**.

Unckel, H.: "*Vorgänge beim pressen von metallpulvern*", Arch. Eisenhüttensv **1945**, 18: 161-167.

Van Dooren, A. A. y Duphar, B. V.: "*Design for drug-excipient interaction studies*", Drug Dev. Ind. Pharm. **1983**; 9: 43-45.

Van Kamp, H.V.; Bolhuis, G.K.; Boer, A.H.; Lerk, C.F. y Lie-A-Huen, L.: "*The role of water uptake on tablet disintegration*", Pharm. Acta Helv. **1986**; 61: 22-29.

Velasco, M.V.; Muñoz, A.; Monedero, M.C. y Jiménez-Castellanos, M.R.: "*Effect of the addition on three disintegrants on the tabletability of calcium-phosphate based materials*", Eur. J. Pharm. Biopharm. **1994**; 40: 344-347.

Velasco, M.V.; Muñoz, A.; Monedero, M.C.; Muñoz, N. y Jiménez-Castellanos, M.R.: "*Evaluation of an adequate method of estimating flowability according to powder characteristics*", Int. J. Pharm. **1994b**; 103: 155-161.

Vennat, B.; Gross, D.; Pourrat, A. y Pourrat, H.: "*Tablets of hamamelis dry extract by direct compression: comparative study of natural starches and starch derivatives*", Drug Dev. Ind. Pharm. **1993**; 19(11): 1357-1368.

Vila-Jato, J.L.; Concheiro, A.; Torres, D. y Alonso, M.J.: "*Disgregantes de comprimidos: aspectos tecnológicos y biofarmacéuticos*", A.E.F.H. **1987**; XI: 133-148.

Visavarungroj, N. y Remon, J.P.: "*Crosslinked starch as a disintegrating agent*", Int. J. Pharm. **1990**; 62: 125-131.

Vromans, H. y Lerk, C.F.: "*Densification properties and compactibility of mixtures of pharmaceutical excipients with and without magnesium stearate*", Int. J. Pharm. **1988**; 46: 183-192.

Vromans, H.; De Boer, A.H.; Bolhuis, G.K.; Kussendrager, K.D. y Bosch, H.: "*Studies on tableting properties of lactose: II Consolidation and compaction on different types of crystalline lactose*", Pharm. Weekbl. Sci. Ed. **1985**; 7: 186-193.

Wan, L.S.C. y Choong, Y.L.: "*The effect of excipients on the penetration of liquids into tablets*", Pharm. Acta Helv. **1986**; 61: 150-156.

Wan, L.S.C. y Choong, Y.L.: "*Liquid penetration into tablets containing a hydrophilic drug*", S.T.P. Pharma **1987**; 3(6): 501-504.

Wan, L.S.C. y Prasad, K.P.P.: "*Relationship between temperature and swelling of methylcellulose in tablets*"; Drug Dev. Ind. Pharm. **1990**; 16 (6):945-950.

Waring, M.J.; Sen, H.; Forrester, J.W. y Salmon, J.R.: "*Instrumented and computer-interfaced single-punch tablet press for the rapid evaluation of compression and lubrication behaviour*", en M.H. Rubinstein (Ed.) Pharmaceutical Technology: Tableting Technology, Chischester, Vol. 1, **1987**.

Wurster, D.E. y Seitz, J.A.: *"Drug release from solids. III. Effect of a dranging surface-weight ratio on the dissolution rate"*, J. Am. Assoc. Sci. Ed. **1960**; 48: 335-338.

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

Reunido el Tribunal de Examen de la Tesis Doctoral de los señores firmantes

en el día de 18 de diciembre de 1996

D. NURIA MUÑOZ MUÑOZ Tesis Doctoral de

titulación Estudio comparativo del efecto de

dos superdisyugantes en la fermentación

de un microorganismo activo poco soluble.

según el artículo 10.º de la Ley 20.111/1994

CUM LAUDE APTO

18 de diciembre 1996

El Vocal

El Presidente

El Vocal

El Secretario

19.º

El Vocal

El Doctorado