

R-14852

T. 1085

DISEÑO Y FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE  
DISGREGACIÓN INMEDIATA DE ACECLOFENACO

**Memoria presentada por Cristina Guerrero Arévalo  
para optar al grado de Doctor en Farmacia  
Sevilla, julio de 2002**

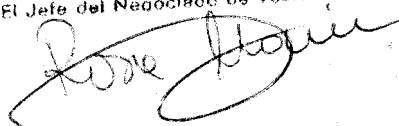
01123754

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 60 número 193 del libro  
correspondiente.

- 4 JUN. 2002

Sevilla,

El Jefe del Negociado de Tesis



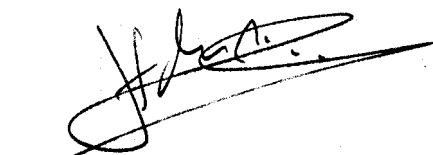
UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Memoria presentada por Cristina Guerrero Arévalo  
para optar al grado de Doctor en Farmacia

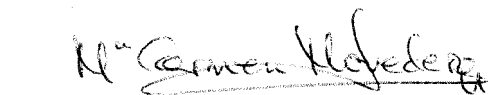


Fdo.: Cristina Guerrero Arévalo

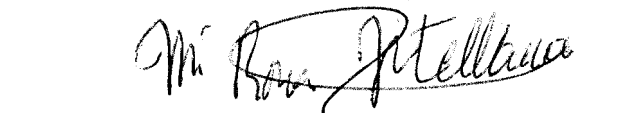
VºBº Los Directores de la Tesis Doctoral



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



Fdo.: Profa. D.ª M.ª del Carmen Monedero  
Perales  
Profa. Asociada de Farmacia y Tecnología  
Farmacéutica de la Universidad de Sevilla



Fdo.: Profa. D.ª Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros  
Catedrática de Farmacia y Tecnología Farmacéutica  
de la Universidad de Sevilla

**INDICE**

INTRODUCCIÓN .....	3
Disgregación: Mecanismos de disgregación .....	7
1. Calor de hidratación .....	9
2. Deformación: deformación plástica .....	9
3. Rotura de las uniones fisico-químicas .....	10
4. Sustancias que al contactar con el agua desprenden gas .....	11
5. Hinchamiento .....	11
6. Porosidad .....	15
Monografías de disgregantes .....	21
✓ Croscarmelosa Sódica .....	21
✓ Celulosa microcristalina .....	24
Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) .....	29
➤ Generalidades .....	29
➤ Aceclofenaco .....	30
➤ Interés de formular Aceclofenaco como comprimidos de disgregación rápida .....	33
OBJETIVOS .....	37
MATERIALES Y MÉTODOS .....	39
1. Materias primas .....	41
2. Características morfológicas y estructurales de las partículas .....	42
3. Elaboración de las formulaciones .....	42
4. Caracterización de las mezclas .....	43

## ÍNDICE

5. Estudio compresional de las mezclas. Aplicación de la ecuación de Heckel .....	47
6. Elaboración y Caracterización de los comprimidos .....	48
7. Disgregación en cavidad oral .....	56
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>57</b>
➤ Características microestructurales .....	59
➤ Propiedades de flujo .....	63
➤ Proceso de consolidación .....	69
➤ Propiedades mecánicas .....	97
➤ Porosimetría .....	123
➤ Disolución .....	139
➤ Disgregación “in vivo” .....	165
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>169</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>173</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>227</b>

# INTRODUCCIÓN

**"Solamente un análisis estadístico multivariante que considere todos los factores determinantes del desarrollo de la fuerza de disgregación (por. ej. porosidad, humectación, presión para romper los comprimidos, etc.) puede contribuir a la utilización racional de los disgregantes en comprimidos"**

**(Caramella y col., 1984)**

**"No existe un disgregante universal. Sobre cada principio activo se deberán efectuar los ensayos necesarios para determinar su disgregante apropiado".**

**(Chalabala y Malý, 1966)**

A pesar de que estas dos frases fueron pronunciadas hace ya algunas décadas, el problema subsiste hoy como consecuencia de la gran cantidad de factores susceptibles de influir en el proceso de disgregación, entendido como: *"el estado en el que cualquier residuo del comprimido que permanece en el cestillo, excepto fragmentos de cubierta insoluble, está constituido por una masa blanda sin un núcleo palpable firme"* (USP 23/NF18, 1995). Sin embargo, este proceso constituye a menudo un requisito indispensable para que el comprimido libere el principio activo (PA), afectando por tanto a la velocidad y porcentaje de fármaco disuelto y por tanto a su biodisponibilidad (Concheiro y col., 1986; Gordon y Chowhan, 1987; Gordon y col., 1990; Johnson y col., 1991) y efecto terapéutico (Guyot-Hermann, 1992), sobre todo si se trata de un PA poco soluble (Ferrari y col., 1996a).

En relación con los comprimidos obtenidos por compresión directa, tres son los grupos de factores susceptibles de influir en el proceso de disgregación:

1. relacionados con la elaboración: (Chalabala y Malý, 1966; Kolarski y Krowczynski, 1970b; Wagner, 1971; Khan y Rhodes, 1975a, 1976; Lerk y col., 1982; Paronen, 1983; Aly y Udeala, 1988; Gordon y col., 1990; Gordon y col., 1993a; Jiménez-Castellanos y Muñoz, 1993; Faroongsarng y Peck., 1994; Ritthidej y col., 1994; Bi y col., 1996);
2. relacionados con la formulación (Yumioka y col., 1964; Faroogi, 1969; Kolarski y Krowczynski, 1970a; Wagner, 1971; Rudnic y col., 1981; Lerk y col., 1982; Paronen, 1983; Abu-Taleb y Aly, 1985; Aly y Abu-Taleb, 1985; Gordon y Chowhan, 1987; Gordon y col., 1990; Kim y col., 1990; Visavarungroj y Remon, 1990 ; Visavarungroj y Remon, 1990; Bhargava y col., 1991; Johnson y col., 1991; Faroongsarng y Peck, 1994; Velasco y col., 1994; Ferrari y col., 1996a; Doelker, 1993; Goto y col., 1999), del diluyente (Mufrod y Parrott, 1990; Visavarungroj y Remon, 1990), del aglutinante (Yumioka y col., 1964) y del lubricante (Lerk y col., 1982; Van Kamp y col.,



1986b; Kim y col., 1990; Visavarungroj y Remon, 1990; Jiménez-Castellanos y Muñoz, 1993; Ferrari y col., 1996a);

3. relacionados con las condiciones de almacenamiento (Graf y col., 1982; Gordon y Chowhan, 1990; Gordon y col., 1993b).

La interacción entre todos los factores es compleja y no permite extrapolar los datos obtenidos de unos estudios a otros, de forma que es necesario realizar en cada caso un estudio exhaustivo de cómo afecta la formulación y el proceso de elaboración y de almacenamiento sobre el proceso de disgregación (Kwan y col., 1957). Así, por ejemplo, se ha observado que el tiempo de disgregación tiene un comportamiento diferente frente a la presión dependiendo del tipo de disgregante de que se trate. Para disgregantes solubles (Primojel<sup>®</sup>, carboximetilcelulosa sódica, alginato sódico, etc...) la presión aplicada no afecta al tiempo de disgregación (Ferrero y col., 1997a). Por el contrario, Khan y Rhodes (1976) observaron, en comprimidos elaborados con Emcompres<sup>®</sup>, que para disgregantes insolubles (amiláceos, Amberlita IRP 88 y Polyplasdon XL) se producía un notable descenso del tiempo de disgregación con el aumento de la presión, hasta que se alcanza una determinada presión, a partir de la cual el tiempo de disgregación no se modifica. Delattre y Jaminet (1974) y Graf y col. (1984) también llegaron a esta conclusión.

Igualmente, el tiempo de disgregación también puede aumentar conforme aumenta la presión cuando el diluyente de la formulación es soluble (lactosa), y ser independiente cuando los diluyentes son insolubles (Mufrod y Parrott, 1990).

La solubilidad del PA y de los excipientes también afecta al proceso de disgregación del comprimido. En este sentido Johnson y col. (1991) observaron que la solubilidad del componente mayoritario de la formulación influye tanto en la velocidad como en el mecanismo de disgregación del comprimido, sugiriendo que se produce un aumento en el nivel de inhibición de la acción disgregante de los superdisgregantes estudiados por ellos, conforme aumenta la higroscopicidad y

solubilidad de la formulación; siendo importante la selección de los componentes de la formulación para minimizar en lo posible este efecto.

A este respecto, diversos autores han observado que comprimidos que contienen 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 por el almidón (Chalabala y Malý, 1966; Shteingart y col., 1970). Sin embargo, la disgregación de comprimidos con PA solubles en agua y que contienen almidón podría verse favorecida por la adición de dióxido de sílice coloidal (Farbentabriken Bayer, 1958). Otros investigadores como Jaminet y col. (1967) y Graf y col. (1982) concluyen que el aumento de la solubilidad del PA produce una disminución marcada de la entrada volumétrica de agua, debido a que la rápida disolución del fármaco en el proceso de penetración origina poros de mayor tamaño y volumen. Al mismo tiempo se produce un aumento de la viscosidad del líquido penetrante, lo cual dificultaría el proceso de disgregación y la liberación del PA. Este aumento de la viscosidad puede darse también en el caso en que alguno de los demás componentes de la formulación, incluyendo el disgregante, sea soluble o parcialmente soluble en agua y se encuentre en una proporción elevada (Van Kamp y col., 1986b; Pesonen y col., 1989b; Visavarungroj y Remon, 1990; Bi y col., 1999).

## DISGREGANTES

Los disgregantes son sustancias que se adicionan a la formulación de comprimidos con el fin de promover su disgregación en los fluidos orgánicos aumentando la superficie de sus fragmentos y favoreciendo de esta forma la rápida liberación de la sustancia activa (Guyot-Hermann, 1992; Jiménez-Castellanos y Muñoz, 1993; Ferrari y col., 1996a). Cuando esta acción se lleva a efecto en un período muy corto de tiempo, estas sustancias reciben el nombre de **superdisgregantes**.

Los disgregantes, en general, también pueden ser utilizados como soporte de fármacos poco solubles cuando éstos se encuentran en dosis bajas o medias (Law y Chiang, 1990; Te Wierk y col., 1992; Wan y Pang, 1995).

Aunque se han propuesto distintos mecanismos para justificar la actuación de los disgregantes (Matsumaru, 1959a; Lowenthal, 1973; Bolhuis y col., 1982; Shangraw y col., 1980; Ringard y Guyot-Hermann, 1981; Kanig y Rudnic, 1984; Botzolakakis y Ausburger, 1988a, 1988b; Caramella y col., 1989; Pesonen y col., 1989b), en muchos casos resulta insuficiente uno solo de estos modelos para explicar su acción, aceptándose cada vez más, que el comportamiento de estas sustancias se debe a varios mecanismos, predominando uno u otro según el tipo de compuesto de que se trate (Nogami y col., 1966; Patel y Hopponen, 1966; Ingram y Lowenthal, 1968; Mital y Ocran, 1968; Nogami y col., 1969; Ringard y Guyot-Hermann, 1978; Dees, 1980; Pesonen y col., 1989b; Rangaiah y col., 1994; Ritthidej y col., 1994; Le Néel y col., 1997; Rizk y col., 1997; Sallam y col., 1998).

Independientemente del mecanismo de acción, es claro que la absorción de agua constituye el primer paso para que se inicie el proceso de disgregación (Ringard y col., 1977; Bolhuis y col. 1982; Caramella y col., 1986; Van Kamp y col., 1986b; Pesonen y col., 1989b; Ritthidej y col., 1994), señalando diversos

autores (Bolhuis y col. 1982; Kanig y Rudnic, 1984; Caramella y col. 1990a; Ritthidej y col., 1994) que la absorción de agua podría por sí misma explicar el proceso de disgregación; llegando a ser considerado como un mecanismo de disgregación pasivo por otros autores (Ferrari y col., 1996b). Así, Bolhuis y col. (1982) proponen que la medida de la extensión y velocidad de penetración del agua tanto en un lecho de polvo como en comprimidos puede ser considerado como un parámetro importante a la hora de comprender el mecanismo de disgregación de un comprimido y en la caracterización de los distintos tipos de disgregantes (Caramella y col., 1990a; Ferrari y col., 1995). Es por ello, que el desarrollo de la fuerza de disgregación en el interior del comprimido ha tomado un gran interés en un intento de explicar el fenómeno de la disgregación (Colombo y col. 1980, 1984; Caramella y col. 1990b). En 1984, Colombo y col. proponen la velocidad de desarrollo de esta fuerza como el mejor parámetro para evaluar la eficacia disgregante de una sustancia. En este sentido Caramella y col. (1984a) indican que probablemente un compuesto es tanto más eficaz como disgregante en una formulación dada cuanto más rápidamente promueva la fuerza de disgregación. Colombo y col. (1989) estudian la relación entre fuerza desarrollada y propiedades de disgregación, y definen un nuevo parámetro denominado "*fuerza-equivalente*". Caramella y col. (1990b) consideran este parámetro como uno de los mejores parámetros de fuerza para describir la relación existente entre absorción de agua y fuerza desarrollada, permitiendo comparar la eficacia de disgregantes. Esta "*fuerza-equivalente*", según Ferrari y col. (1995), está influenciada por la formulación del comprimido (tipo de disgregante y su concentración, tipo de lubricante y su concentración, solubilidad de los componentes de la formulación), por el proceso de compresión (fuerza de compresión) y por las propiedades físicas de los comprimidos (resistencia a la rotura, porosidad y distribución de tamaño de poro).

A pesar de todo esto, parece que no siempre la máxima fuerza de disgregación se corresponde con una disgregación rápida (Guyot-Hermann, 1992). Incluso, Ferrari y col. (1996b) llegan a proponer un mecanismo de disgregación basado en el debilitamiento o ruptura de las uniones intermoleculares, y que no

desarrolla fuerza alguna (por lo que es considerado como un mecanismo pasivo), pero cuya acción puede no ser suficiente para contrarrestar el efecto negativo de la dureza y de la hidrofobicidad de los comprimidos sobre las propiedades de disgregación de una formulación dada.

## **MECANISMOS DE DISGREGACIÓN**

### **1. Intercambio de calor producido durante el proceso de hidratación: "calor de hidratación".**

Matsumaru (1958, 1959a, 1959b) señala que la humectación de un comprimido es un proceso exotérmico que da lugar a la dilatación del aire retenido en los poros, lo cual derivará en la disgregación del comprimido. Así mismo, determina que el aumento del calor de hidratación de una formulación disminuye el tiempo de disgregación.

### **2. Deformación: deformación plástica.**

Durante el proceso de compresión algunas partículas experimentan una deformación que puede ser elástica o plástica o, según aumenta la presión a la que son sometidas, pueden en un primer momento sufrir una deformación elástica y más tarde plástica, como ocurre con algunos almidones y derivados de celulosa (Führer, 1964; Fuchs, 1970; Lowenthal, 1972; Erdös y Bezegh, 1977; Hess, 1978). Cuando llegan a mostrar esta deformación plástica por efecto de la compresión, si entran en contacto con el agua, recuperan su forma inicial liberando así la energía acumulada. Dicha energía sería responsable de, al menos, parte del proceso de disgregación (Führer, 1964; Hess, 1978; Guyot-Hermann, 1992).

Este mecanismo sólo se ha estudiado con cierta profundidad en el caso de los almidones, especialmente en el almidón de patata (Lowenthal, 1972; Erdös y Bezegh, 1977). Aunque podría aplicarse a otros disgregantes, se trata de un mecanismo de disgregación muy secundario (Guyot-Hermann, 1992).

### 3. Rotura de las uniones fisico-químicas.

Ringard y Guyot-Hermann (1978; 1981) y Guyot-Hermann y Ringard (1981) consideran la disgregación como una operación inversa a la formulación del comprimido, o sea como la ruptura de las uniones que se forman dentro del comprimido, de manera que cuando el agua entra dentro del comprimido por capilaridad, produce la destrucción de las fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies de recristalización o uniones capilares. Así se ha determinado la ruptura de los puentes de hidrógeno en el caso de la celulosa microcristalina (fibras de celulosa) (Fox y col., 1963; Reier y Shangraw, 1966; Lerk y col., 1979; Paronen, 1983; Landín, 1991), y de las uniones por fuerzas de Van der Waals, cuya ruptura, según Luangtana-Anan y col. (1992), depende del equilibrio entre las fuerzas de las fases sólida y líquida, llegando a la conclusión de que la máxima rotura tendrá lugar cuando la razón de los componentes polares y de dispersión del líquido se iguale a los del sólido. Para las partículas de caolín, Safiulin y col. (1962) establecen que éstas adquieren una carga negativa en presencia de humedad que hace que se repelan entre sí ocasionando la disgregación, o al menos favoreciéndola.

Las partículas de algunos disgregantes, Avicel PH102<sup>®</sup>, o incluso de algún superdisgregante, polivinilpirrolidona reticulada (PVP reticulada), apenas hinchan en contacto con agua, y sin embargo los comprimidos que los contienen experimentan cierto hinchamiento. Dicho hinchamiento puede ser producido por la rotura de las uniones interparticulares al entrar en contacto con el agua (Guyot-Hermann, 1992) seguido de un fenómeno de repulsión partícula-partícula.

#### **4. Sustancias que al contactar con el agua desprenden gas.**

El bicarbonato sódico junto al ácido cítrico o tartárico, cuando se ponen en contacto con el agua producen un desprendimiento de dióxido de carbono, dando como resultado una rápida disgregación en el estómago o incluso en agua. Rara vez se utiliza peróxido de magnesio, que liberará oxígeno en presencia de agua (Jiménez-Castellanos y Muñoz, 1993).

Independientemente del mecanismo de acción de estas sustancias (Ibrahim y col., 1996), el efecto disgregante producido por la liberación del gas podría estar limitado por la accesibilidad del agua y otras moléculas desde el medio hasta las partículas de disgregante (Sallam y col., 1998). Es por ello, que normalmente este grupo de sustancias sean utilizadas junto con otros disgregantes, en general superdisgregantes, los cuales poseen una buena capacidad de hidratación (Lang, 1982), facilitando así la llegada del medio hasta las partículas de disgregante (Ibrahim y col., 1996; Sallam y col., 1998).

#### **5. Hinchamiento.**

La mayor parte de los disgregantes al entrar en contacto con el agua y humedecerse se hinchan, provocando de esta forma la disgregación del comprimido. Aquí podemos encontrar sustancias como los derivados del ácido poliacrílico y polimetacrilatos (Hirata, 1970), goma arábiga (Selmeczi y Kedvessy, 1970), dextranos y carboximetil dextranos (Chiwialkowska y col., 1968), algunos silicatos (Michalski y col., 1966), diversas gomas (Chiwialkowska y col., 1968; Borzunov y Nesmiyan, 1968; Bentholm y Koenan, 1969; Chiwialkowska y Krowczynski, 1969), harina de madera (Kolarski y Krowczynski, 1970), esponjas naturales (Crisafi, 1956; Chiwialkowska y Krowczynski, 1968), y varios almidones (Mckee y Herbst, 1962; Jaminet, 1964; Czetsch-Lindenwald y col., 1965; Modrzejewski y Wochna, 1965; Michalski y col., 1966; Jaminet y col., 1967; Chiwialkowska y Krowczynski, 1968).

La eficacia de este tipo de mecanismo depende de una serie de parámetros tales como: la cantidad de agua que absorben, el pH, la solubilidad del PA, la naturaleza del disgregante y demás componentes de la formulación y la presión ejercida en la compresión.

Se consideran buenos disgregantes aquellos que absorben aproximadamente un 20% de agua y son insolubles en ella (ácido algínico, alginato sódico, metilcelulosa y almidones de trigo, maíz, arroz y patata). Aquellos que absorben poca agua son malos disgregantes (etilcelulosa), sin embargo ciertos disgregantes a pesar de que absorben alrededor de un 40% de agua, al ser solubles en ella aumentan el tiempo de disgregación (polímeros polivinílicos y alginato sódico) (Puech y Serrano, 1970).

Diversos autores (Berry y Ridout, 1950; Ganderton y Fraser, 1970) han observado en comprimidos elaborados con almidón, que cuando la presión aplicada es baja la disgregación es lenta, como consecuencia de la presencia de poros de gran tamaño que impiden a las partículas hinchadas de almidón ejercer ninguna presión. Si la presión tiene un valor intermedio, entonces el tamaño de poro es el más adecuado para que al hincharse las partículas de almidón, la presión ejercida sea tal que provoque la disgregación. Sin embargo, cuando la presión es alta la porosidad disminuye hasta el punto de que disminuye también la velocidad de penetración del líquido de disgregación, es decir, la penetración del líquido se hace más dificultosa (Selkirk y Ganderton, 1970b). Es por todo esto que la presión ejercida deberá ser tal que nos proporcione la porosidad adecuada que permita obtener la mejor disgregación posible.

Pero además, la presión de compresión puede afectar de forma distinta a la eficacia del disgregante dependiendo de la solubilidad del diluyente. Así pues, el disgregante es menos sensible a los cambios de presión y da lugar a más rápida disgregación con diluyentes insolubles (fosfato dicálcico dibásico), de forma que el tiempo de disgregación puede ser independiente de la presión aplicada. Sin



embargo, el tiempo de disgregación puede aumentar conforme aumenta la presión cuando el diluyente es soluble (lactosa) (Mufrod y Parrott, 1990).

Además, según Czetsch-Lindenwald y col. (1965), la capacidad de hinchamiento del almidón depende de la composición de éste, de la cantidad de amilosa (responsable de la presión osmótica) y de la amilopectina (responsable de la expansión) que contenga. Así mismo, si se sustituye parte del almidón por ultraamilopectina, carboximetilcelulosa o gelatina, los tiempos de disgregación serán diferentes como pudieron comprobar autores como Sager (1949), Borzunov y Nesmiyan (1968) y Borzunov y Shevchenko (1969). Por otro lado, dependiendo de la función que desempeñe el almidón dentro de la formulación, bien como aglutinante o bien como disgregante, éste participará en un mecanismo de disgregación u otro; de forma que si se incluye como aglutinante, entonces la porosidad de los comprimidos será el mecanismo predominante, y si como disgregante, entonces actuará principalmente mediante hinchamiento (Hill, 1976).

Con respecto a la solubilidad de los excipientes, Mufrod y Parrott (1990) y Rangaiah y col. (1994), en estudios llevados a cabo con varios disgregantes, comprobaron que la eficacia de éstos fue menor en combinación con excipientes solubles que con excipientes insolubles en agua. Según estos autores, los procesos de disolución y disgregación se dan de forma concomitante, por lo que si el diluyente es soluble en agua, el proceso de disgregación dependerá de otros factores además de la eficacia del disgregante, ya que la disolución del diluyente puede ocurrir más rápidamente que el hinchamiento o la acción capilar del disgregante, dando lugar a una disminución en la eficacia del mismo. Pero si el diluyente es insoluble, el mecanismo de liberación del PA será debido fundamentalmente a la acción del disgregante. En este caso, el proceso de disolución no ocurre simultáneamente con el proceso de disgregación, con lo que el disgregante permanece siempre en contacto con la matriz del comprimido ejerciendo así su acción de una forma continuada, hasta dar lugar a la desintegración del comprimido (Mufrod y Parrott, 1990; Johnson y col., 1991; Rangaiah y col., 1994).

Wan y Prasad (1990a) señalan que, según de qué PA se trate, la correlación entre disgregación, penetración de agua y capacidad de hinchamiento puede verse o no cumplida. De forma que, aunque normalmente sí se establece dicha correlación, como ocurre en el caso del lactato cálcico, no ocurre así en comprimidos que contienen benzoato sódico e hidróxido de aluminio en su formulación (Kolarski y Krowczynski, 1970b).

Trabajos realizados por Richards (1879), Matsumaru (1958 y 1959), Ingram y Lowenthal (1966), Chiwialkowska y Krowczynski (1969), Hirata (1970), List y Muazzam (1979) y Dees (1980), comprueban que el hinchamiento se ve afectado por el pH, ya que en comprimidos en los que se reemplaza almidón por carboximetilcelulosa ácida o sódica, aumenta el hinchamiento, incrementándose éste con el aumento del pH.

List y Muazzam (1980) indican que la presión de hinchamiento es la causa más importante de disgregación, identificando volumen de expansión con la fuerza o presión de hinchamiento; sin embargo es necesario diferenciar bien estos dos parámetros pues no están relacionados necesariamente el uno con el otro, ya que compuestos que presentan una capacidad de hinchamiento insignificante, como la polivinilpirrolidona reticulada, es mucho más eficaz que otros que presentan un hinchamiento ilimitado. Esto demuestra que la fuerza de hinchamiento no depende necesariamente del aumento de volumen (Caramella y col., 1984a, 1990b).

Caramella y col. (1987a, 1990b), basándose en el estudio de List y Muazzam (1980) y de Colombo y col. (1984), concluyen que el proceso de disgregación no sólo es función de la fuerza de disgregación sino también de la cinética de desarrollo de dicha fuerza, demostrando que la fuerza de hinchamiento depende más de la energía de hinchamiento que de la extensión de dicho hinchamiento; así pues, materiales con limitada capacidad de hinchamiento como la polivinilpirrolidona reticulada pueden actuar como disgregantes eficaces.

Caramella y col. (1984a), mencionan que, en una formulación dada, un disgregante es eficaz sólo si promueve un rápido desarrollo de la fuerza de

disgregación en el interior del comprimido. Esto se ha encontrado sobre todo en formulaciones con componentes insolubles, donde el único factor que promueve la absorción de agua y desarrollo de la fuerza disgregante es la presencia del disgregante (Caramella y col., 1986; Ferrari y col., 1995). En este sentido, Ferrari y col. (1995) confirman la hipótesis propuesta anteriormente por Caramella y col. (1986), según la cual la habilidad de un disgregante para desarrollar la fuerza de hinchamiento depende de la naturaleza de la formulación, de forma que se observa una mayor eficacia de hinchamiento en materiales insolubles en agua.

A pesar de todo, el mecanismo de hinchamiento sólo no sirve como criterio objetivo para la evaluación de un disgregante. Distintos autores así lo han puesto de manifiesto a través de distintos estudios, como Ingram y Lowenthal (1968) y Nogami y col. (1969), al comprobar que el almidón de patata es mejor disgregante que el de trigo a pesar de que no hincha; Dees (1980) al demostrar que comprimidos con una absorción de agua similar y unas características de hinchamiento muy parecidas, presentan unos tiempos de disgregación muy distintos; Ringard y Guyot-Hermann (1978) cuando observan que comprimidos que contienen almidón de maíz (con capacidad de hinchar) o almidón de maíz fuertemente reticulado (que no hincha), obtienen tiempos de disgregación y un hinchamiento similares.

## **6. Porosidad: red capilar porosa.**

La porosidad de los comprimidos desempeña un papel muy importante en la penetración de fluidos y por tanto en la disgregación.

Curlin (1955) establece la teoría de la red capilar porosa. El agua penetra dentro del comprimido a través de una red capilar hidrofílica formada en el seno de dicho comprimido por el disgregante. Cuando esta red hidrofílica es continua la capacidad de absorción de agua es máxima (Ringard y Guyot-Hermann, 1988; Rizk y col., 1997), por esto existe una determinada proporción de disgregante a partir de

la cual ya no se produce una disminución en el tiempo de disgregación (Patel y Hopponen, 1966). Esto es lo que ocurre en el caso de los almidones de maíz y de patata, los cuales aumentan el diámetro de poro y la porosidad (Chiwialkowska y col., 1968; Nogami y col., 1963; Nogami y col., 1967; Commons y col., 1968; Nogami y col., 1969; Lowenthal y Burrus, 1971). Ringard y Guyot-Hermann (1988) establecen que la cantidad crítica de disgregante es aquella que da lugar a la formación de una red hidrofílica continua que permite una rápida progresión del agua a través de todo el comprimido. Rizk y col. (1997) confirman la aplicabilidad de esta teoría (de la formación de la red hidrofílica continua) para determinar la concentración crítica de disgregante en la formulación. Según estos autores esta concentración crítica también depende del tamaño de partícula del principio activo (Patel y Hopponen, 1966; Commons y col., 1968; Ringard y Guyot-Hermann, 1978) y del diluyente.

Del mismo modo Van Kamp y col. (1986a) encontraron una mayor eficacia de la crospovidona a las presiones más altas en comprimidos de lactosa monohidrato, debido a sus pequeños poros.

La porosidad y la solubilidad de los componentes de la formulación también afectan a la eficacia del disgregante (relación entre absorción de agua y fuerza desarrollada por la captación de agua), de forma que la fuerza desarrollada por el proceso de absorción de agua es directamente proporcional al tanto por ciento de porosidad y al diámetro medio de poro, e inversamente proporcional al área superficial de poro. Por otro lado, a valores similares de porosidad, en general, la fuerza desarrollada es mayor cuanto más insoluble es la formulación de los comprimidos (Ferrari y col., 1995).

Trabajos realizados por Ganderton y Serkirk (1970), proponen que en comprimidos muy permeables el fluido penetra rápidamente, de forma que los poros de menor tamaño quedan ocluidos, y por tanto el volumen final de saturación es menor que si los comprimidos son menos permeables, en cuyo caso sí llegan a conseguir una saturación total. Más tarde establecerán que la relación entre

permeabilidad del comprimido y porosidad depende de numerosos factores como presión, tamaño del granulado, cantidad de agua, llenado, y de manera muy especial la forma de los poros y su estructura (Ganderton y Serkirk, 1970).

La velocidad de penetración de los líquidos es proporcional al diámetro de poro (Singh y col., 1968; Ganderton, 1969; Ganderton y Selkirk, 1970; Selkirk y Ganderton, 1970a), y un aumento de la porosidad total conlleva una disminución del tiempo de disgregación (Borzunov y Shevchenko, 1967; Selmeczi y Kedvessy, 1970). Estas relaciones sencillas pueden verse modificadas debido a la complejidad de la estructura porosa del comprimido como de los mecanismos de penetración del medio (Faroongsarng y Peck, 1994); así por ejemplo, una rápida penetración a través de los capilares de mayor tamaño produce el atrapamiento de aire de extensas zonas del núcleo del comprimido, quedando aislada una amplia fracción del total de poro, lo cual daría lugar a un grado de saturación final menor que cuando el comprimido es menos permeable, pues en este último caso el grado de saturación puede llegar a ser completo (Van Kamp y col., 1986b; Selkir y Ganderton, 1970a).

Nogami y col. (1967) observan que comprimidos con capilares de igual tamaño, elaborados con almidón de patata, presentan una más rápida penetración que los elaborados con almidón de maíz, debido a un ángulo de contacto más pequeño.

En comprimidos que contienen Ac-Di-Sol<sup>®</sup> como disgregante, Bi y col. (1999) observan que cuando la porosidad es muy alta, el agua es absorbida con gran facilidad de forma que favorece notablemente la destrucción del comprimido. En este caso la formulación del comprimido prácticamente no afecta al proceso de disgregación. Sin embargo, cuando la porosidad del comprimido es intermedia, la disgregación podría ser influenciada por las propiedades de los excipientes que forman parte de la formulación.

La eficacia del disgregante puede verse afectada por la solubilidad de los componentes que forman parte de la formulación. Así, comprimidos con altos

porcentajes de un componente soluble en agua puede disminuir la eficacia de disgregación del Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, pues la solubilización de dicho componente daría lugar a poros de mayor tamaño que disminuirían el efecto destructivo producido por el hinchamiento del Ac-Di-Sol<sup>®</sup> (Bi y col., 1999).

La porosidad es un factor que favorece la disgregación si forma una película hidrofílica continua en las paredes de los poros, capaz de ser humectada por agua. Pero esta porosidad no es indispensable, ya que, según Guyot-Hermann (1992), la formación en el interior del comprimido de una red capilar continua de una sustancia fácilmente humectable puede ser suficiente.

Tras el estudio de los distintos posibles mecanismos de disgregación propuestos para comprimidos, dos de ellos merecen una mención especial:

1. La teoría del hinchamiento, en la que el hinchamiento de las partículas al entrar en contacto con el agua da lugar a la destrucción del comprimido; pudiendo esquematizarlo así (Caramella, 1987a):

penetración de agua



hinchamiento del disgregante



desarrollo de fuerza de disgregación



**DISGREGACIÓN**

2. La aniquilación de fuerzas de cohesión interparticular en presencia de agua.

penetración de agua



aniquilación de las fuerzas de cohesión entre partículas



fuerzas de repulsión



**DISGREGACIÓN**

Como ya se indicó, la entrada rápida de agua a la totalidad del comprimido parece ser necesaria para lograr una rápida disgregación del comprimido (Guyot-Hermann, 1992; Ritthidej y col., 1994; Rizk, 1997), siendo la capilaridad el principal fenómeno que gobierna el primer paso para la disgregación, (Van Kamp y col., 1986b; Pesonen y col., 1989b; Faroongsarn y Peck, 1994; Ritthidej y col., 1994; Rizk, 1997), y la fuerza de repulsión, el paso final en cualquier mecanismo de disgregación propuesto por los distintos autores (Guyot-Hermann, 1992).

Teniendo en cuenta que la formación de una red capilar hidrofílica continua en el interior del comprimido, para la consecución de una progresión rápida del agua a través de toda la estructura del comprimido, parece ser la idea más ampliamente aceptada por todos los autores anteriormente citados, es por lo que, en general, la elección del porcentaje de disgregante, que debe formar parte de la formulación de un comprimido, se realiza teniendo en cuenta la cantidad mínima necesaria para dar lugar a dicha estructura hidrofílica continua (Ringard y Guyot-Hermann, 1988; Guyot-Hermann, 1992; Rizk, 1997). Así pues, estos autores (Hüttenrauch y Keiner, 1973; Ringard y Guyot-Hermann, 1988; Guyot-Hermann, 1992; Rizk, 1997) consideran que todo buen disgregante debe poseer unas determinadas características, entre las cuales destacan una naturaleza fuertemente hidrofílica (Faroongsarn y Peck, 1994); poseer baja viscosidad "in situ" (necesario para una rápida progresión del agua), y por tanto ser prácticamente insoluble en agua y sin un comportamiento mucilaginoso al entrar en contacto con ella.

Otras propiedades que también han de ser tomadas muy en cuenta para la obtención de comprimidos aceptables son una elevada capacidad aglutinante, capacidad de deformación plástica, formación de puentes de hidrógeno, buen flujo y buena compresibilidad (Hüttenrauch y Keiner, 1973; Guyot-Hermann, 1992).

La elección de las concentraciones no es pues arbitraria; sino que debe estar basada en los datos técnicos del disgregante y en estudios previos llevados a cabo por otros autores.

Además, la concentración de disgregante debe ser la adecuada, pues aquella a la cual se obtendría la máxima eficacia como disgregante no siempre coincide con unas buenas propiedades reológicas y mecánicas (Guyot-Hermann, 1992; Rizk, 1997), pues un porcentaje inadecuado de éste puede dar lugar a problemas de flujo y/o dar lugar a comprimidos con propiedades mecánicas no deseables (alta friabilidad y baja resistencia a la rotura).

En definitiva, el proceso de disgregación es complejo y depende de muchos factores, por lo que como se indicaba al inicio de esta introducción *"sólo un análisis estadístico multivariante que considere todos los factores determinantes del desarrollo de la fuerza de disgregación, como son la porosidad, humectabilidad, presión de compresión, resistencia a la rotura, solubilidad de los componentes de la formulación, etc., puede contribuir a la utilización racional de los disgregantes en comprimidos"* (Caramella y col., 1984a).



## MONOGRAFÍAS DE DISGREGANTES

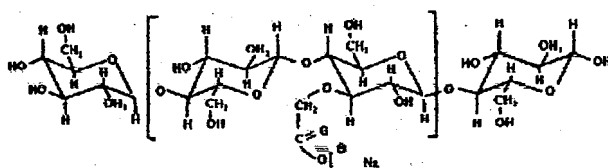
Se incluyen a continuación las monografías de los disgregantes utilizados en nuestro estudio:

### CROSCARMELOSA SÓDICA

La croscarmelosa sódica puede aparecer como carboximetilcelulosa sódica reticulada, goma modificada de celulosa o con el nombre comercial de Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, Primulosa<sup>®</sup>, Nymcel ZSX<sup>®</sup> o de Solutab<sup>®</sup>.

Según la nomenclatura química, se trata de la sal sódica del éter de la carboximetilcelulosa reticulada ( Bi y col., 1999). Su número de registro CAS es el 74811-65-7, y su fórmula empírica es la de polímero reticulado de la carboximetilcelulosa sódica, cuyo peso molecular puede variar entre 90.000 y 700.000.

Su fórmula estructural es la siguiente:



La croscarmelosa sódica aparece como un polvo de color blanco e inodoro, que presenta una densidad aparente de 0,48 g/cm<sup>3</sup> y una densidad apelmazada de 0,67 g/cm<sup>3</sup>. Con respecto a la distribución del tamaño de partícula, no más del 2% queda retenida en un tamiz de 200 mesh (luz de malla de 73,3 μm) y no más de un

10% queda retenida en un tamiz de 325 mesh ( luz de malla de 44,5  $\mu\text{m}$ ) para Ac-Di-Sol<sup>®</sup> (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994).

Su estructura muy reticulada reduce en gran medida la solubilidad de la carboximetilcelulosa sódica, haciéndola prácticamente insoluble (Guyot-Hermann, 1992). Esto y su estructura altamente hidrofílica permiten que en contacto con agua hinche y absorba muchas veces su peso en agua sin perder su estructura fibrosa individual (Shangraw y col., 1980; Wan y Prasad, 1990b; Guyot-Hermann, 1992; Bi y col., 1999).

Las propiedades disgregantes de este material han sido ampliamente estudiadas (Khan y Rhodes, 1975b; Bolhuis y col., 1982; Caramella y col., 1984a, 1984b; Wan y Prasad, 1989). Posee una gran eficacia disgregante, incluso a bajos porcentajes, de forma que ha sido incluido dentro del grupo de los superdisgregantes (Gissinger y Stamm, 1980; Shangraw y col., 1980; Visavarungroj y Remon, 1990; Guyot-Hermann, 1992; Yen y col., 1997; Bi y col., 1999), siendo utilizada como tal en la elaboración de formas farmacéuticas orales sólidas como son las cápsulas, comprimidos y granulados (Aly, 1994; Gordon y col., 1993a, 1993b; Khattab y col., 1993; Yen y col., 1997).

Sus propiedades disgregantes se basan en el hinchamiento moderadamente fuerte que sufren sus partículas y en la acción capilar de sus partículas fibrosas incluso a bajos porcentajes (Shangraw y col., 1980; Gissinger y col., 1982; Van Kamp y col., 1986a; Jovanovic y col., 1987; Wan y Prasad, 1990b; Guyot-Hermann, 1992; Bi y col., 1999). Su eficacia de disgregación depende de su solubilidad en agua (Khan y Rooke, 1976; Wan y Prasad, 1989), pues contiene un 6% soluble en agua que, en el caso de Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, cuando éste aparece en altas proporciones, se hidrata y forma una barrera viscosa y adhesiva que retarda la entrada del agua al interior del comprimido, dando lugar a un aumento en el tiempo de disgregación (Van Kamp y col., 1986b; Pesonen y col., 1989b; Visavarungroj y Remon, 1990; Bi y col., 1999).

En la formulación de comprimidos, el Ac-Di-Sol<sup>®</sup> puede ser utilizado como disgregante tanto en compresión directa (Gissinger y col., 1982; Velasco y col., 1994; Ferrero y col., 1997b) como en procesos de granulación húmeda (Gordon y col., 1993a, 1993b; Khattab y col., 1993; Bansal y col., 1994). Concentraciones de 1-5% p/p pueden ser utilizadas en la elaboración de comprimidos (Rudnic y col., 1985), pero el porcentaje propuesto normalmente en el caso de la compresión directa oscila entre 0.25- 2% p/p (Rudnic y col., 1981 y 1982; Sark y Sidhom, 1988; Fassihi, 1989; Fenyvesi y col., 1991). Diversos autores (Bolhuis y col., 1981; Van Kamp y col. 1986a; Velasco y col., 1994) encontraron que una concentración del 4% fue la más adecuada para la elaboración de comprimidos de disgregación rápida. Sin embargo, Muñoz (1996) y Ferrero y col. (1997) proponen que la proporción óptima de Ac-Di-Sol<sup>®</sup> para la obtención de comprimidos por compresión directa es de 7.65%. En el caso de la granulación húmeda se emplea un 3% p/p (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994).

Cuando se usa croscarmelosa sódica en granulación húmeda, según se indica en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1994), es mejor añadirla tanto en la fase húmeda como en la seca (intragranular y extragranularmente), pues de esta forma se consigue una mayor eficacia en el proceso de disgregación. Sin embargo, Gordon y col. (1993a) y Khattab y col. (1993) indican que una mayor concentración del disgregante en la fase extragranular da lugar a tiempos de disgregación más cortos.

En la formulación de cápsulas, el Ac-Di-Sol<sup>®</sup> se encuentra en mayores proporciones que en la de comprimidos, ya que puede llegar a utilizarse entre un 10% y un 25% (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994).

Con respecto a su estabilidad y condiciones de almacenamiento se le considera un material estable aunque higroscópico (Guyot-Hermann, 1992), debiendo ser almacenado dentro de un recipiente bien cerrado, en un lugar seco y fresco.

En la formulación de comprimidos por compresión directa con croscarmelosa sódica como disgregante, la disolución del principio activo no se ve afectada significativamente tras un largo período de almacenamiento a 30°C (Gordon y Chowhan, 1990; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994). Sin embargo, Gordon y col. (1993b) sugieren que el almacenamiento a 37°C y un 80% de humedad relativa afecta negativamente a la eficacia de los superdisgregantes elaborados por granulación húmeda, siendo Ac-Di-Sol® el más afectado.

La croscarmelosa muestra, no obstante, ciertas incompatibilidades; así, comprimidos con altos porcentajes de un componente soluble en agua puede disminuir la eficacia de disgregación del Ac-Di-Sol® (Bi y col., 1999). Gordon y Chowhan, (1987, 1990) y Johnson y col. (1991) sugieren que un aumento de la higroscopicidad y/o solubilidad de los componentes de la formulación produce una disminución de la eficacia del superdisgregante.

La croscarmelosa sódica se usa fundamentalmente como disgregante en formas farmacéuticas sólidas de administración oral, considerándose esencialmente atóxica y no irritante. Sin embargo, su consumo por vía oral en grandes cantidades puede tener un efecto laxante que a las concentraciones a las que se usa habitualmente no aparece (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994).

## **CELULOSA MICROCRISTALINA**

Es uno de los derivados de celulosa más importantes utilizados en compresión directa como diluyente-aglutinante (Doelker y col., 1987a; Singla y col., 1988; Staniforth y col., 1988; Whiteman y Yarwood, 1988; Pesonen, 1991; Landín y col., 1992, 1993), apareciendo descrita en numerosas farmacopeas oficiales (Farmacopea Europea 2ª Ed, 1980; USP23/NF18, 1995; British Pharmacopoeia, 1998, etc.).

La celulosa microcristalina (Avicel<sup>®</sup>) es una  $\alpha$ -celulosa purificada, obtenida a partir de celulosa sometida a una hidrólisis ácida controlada, que ataca fundamentalmente a su región amorfa (Bolhuis y Lerk, 1973; Doelker, 1993) eliminándola, facilitando así la unión de las estructuras cristalinas. La reunión de microcristales de forma acicular da lugar a partículas porosas de pequeño tamaño que, tras ser sometidos a un proceso de desecación por atomización, se separan mecánicamente (Bolhuis y Lerk, 1973; Landín, 1991; Doelker, 1993; Levis y Deasy, 2001). El origen de la pulpa de la madera, el proceso seguido para su obtención, en especial las condiciones de la desecación por atomización determinan el rango de tamaño de partícula y el contenido en humedad residual del producto, dando lugar a las distintas variedades de celulosa microcristalina (Fox y col., 1963; Landín, 1991; Doelker, 1993; Levis y Deasy, 2001).

Existen distintas celulosas microcristalinas disponibles en el mercado (Doelker y col., 1987b; Doelker, 1993; Thomas y Pourcelot, 1993). Sus buenas características de compactación (Marshall y Sixsmith, 1974-1975; Udeala y Chukwu, 1989; Doelker, 1993; Adolfsson y col., 1999; Bi y col., 1999) y su capacidad para dar lugar a comprimidos resistentes (Udeala y Chukwu, 1989; Doelker, 1993; Asano y col., 1997), incluso a presiones bajas (Pesonen y col., 1989a; Vachon y Chulia, 1999) sin necesidad de incorporar a la formulación otros aglutinantes, ha dado lugar a que este compuesto sea ampliamente utilizado en la elaboración de comprimidos, siendo especialmente utilizado en compresión directa (Pesonen y col., 1990a; Pesonen, 1991; Doelker, 1993).

Los distintos autores atribuyen estas características a la deformación predominantemente plástica que experimentan las partículas de celulosa microcristalina durante el proceso de compresión (David y Augsburger, 1977; Humbert-Droz y col., 1982; Pang y col., 1984; Paronen, 1986; Udeala y Chukwu, 1989; Yu y col., 1989; Hoblitzell y Rhodes, 1990; Tsardaka y Rees, 1992; Vogel y Schmidt, 1993; Muñoz-Ruiz y col., 1994; Adolfsson y col., 1999; Bi y col., 1999; Vachon y Chulia, 1999; DeCrosta y col., 2001), a la formación de fuertes uniones

interparticulares por puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo (Marshall y Sixsmith, 1974-1975; Adolfsson y col., 1999; Bi y col., 1999), a su forma irregular, (acicular en el caso de Avicel®) (Pang y col., 1984; Vachon y Chulia, 1998, 1999; Bi y col., 1999), a su relativa amplia área superficial de las partículas (Marshall y Sixsmith, 1974-1975; Vachon y Chulia, 1999) y al aumento del área superficial durante el proceso de compresión, que favorece la mecánica de unión entre las partículas debido a su estructura fibrosa (Hiestand, 1985a; Adolfsson y col., 1999; Asano y col., 1997). Doelker (1993) considera a MCC como uno de los mejores diluyente en seco de compresión directa con un comportamiento frente a la compresión aún sin conocer en su totalidad, aunque parece ser el resultado de un buen balance entre alta plasticidad, viscoelasticidad y baja fragmentación, y a su capacidad de formar uniones interparticulares .

Sus propiedades de flujo son, en general, pobres (Pesonen y col., 1989a; Udeala y Chukwu, 1989; Doelker, 1993) así pues, a excepción del nuevo Avicel PH 200, el resto de los productos derivados de la celulosa microcristalina no poseen flujo libre (Doelker, 1993). Aunque existen opiniones contrapuestas en este sentido (Bolhuis y Lerk, 1973; Pesonen y col., 1989a; Landín, 1991; Pesonen, 1991).

Sakr y col. (1978) encuentran que la celulosa microcristalina posee una gran capacidad de incorporación de PA. Paronen y Juslin (1983a) en un estudio realizado sobre cuatro excipientes acerca de la capacidad de incorporar proporciones progresivas de ácido ascórbico, teniendo en cuenta las variaciones producidas en la compresibilidad de las mezclas y en el coeficiente de variación de peso de los comprimidos obtenidos, concluyen que Avicel® PH101 posee una elevada capacidad para incorporar altas proporciones de PA. Sin embargo, Yu y col. (1989) indican que Avicel® debe aparecer como mínimo en un 50% en la mezcla con el fin de obtener comprimidos con propiedades mecánicas aceptables.

La celulosa microcristalina posee además acción disgregante, pues según diversos autores (Fox y col., 1963; Reier y Shangraw, 1966; Khan y Rhodes, 1975b; Lerk y col., 1979; Bolhuis y col., 1982; Paronen, 1983; Kanig y Rudnic, 1984; Pesonen y col., 1989b; Pesonen, 1991; Bi y col., 1999) da lugar a comprimidos que disgregan rápidamente en medio acuoso. Su acción disgregante se debe a su capacidad de acelerar la entrada de agua al interior del comprimido por capilaridad, dando lugar a continuación a la rotura de los enlaces de hidrógeno entre partículas adyacentes y por consiguiente la ruptura de la estructura del comprimido (Fox y col., 1963; Reier y Shangraw, 1966; Lerk y col., 1979; Bi y col., 1999). Normalmente ha sido considerado como un material que no sufre hinchamiento, sin embargo estudios sobre su capacidad de hidratación (solvatación) y de hinchamiento de partícula, demostraron su capacidad para hinchar en contacto con agua, que aun siendo relativamente limitada (40% en agua), desarrolla una elevada fuerza de hinchamiento (Ferrari y col., 1996b).

Los comprimidos de celulosa microcristalina absorben una cantidad de agua superior al volumen de huecos inicial del comprimido (Lerk y col., 1979; Van Kamp y col., 1986c; Ferrari y col., 1996b). La rápida absorción del agua no se debe sólo a su acción capilar (Lerk y col., 1979), sino también a que parte del agua que absorbe entra en los poros de las partículas de celulosa microcristalina (Wan y Prasad, 1990b; Bi y col., 1999) aumentando su tamaño (Caramella y col., 1984b; Ek y col., 1995; Westermarck, 2000), y al hinchamiento que experimentan sus partículas (Caramella y col., 1984b; Ek y col., 1995). Por el contrario, Caramella y col. (1984b) consideran que la presión de hinchamiento desarrollada no es suficiente para dar lugar a la disgregación del comprimido. Ferrari y col. (1996b), en su estudio sobre las propiedades de unión y de disgregación de la celulosa microcristalina y la lactosa, encuentran que los comprimidos de celulosa microcristalina llegan a disgregar, pero lo hacen muy lentamente quizás debido a su elevada resistencia a la rotura.

Avicel® PH 101 es una de las variedades de celulosa microcristalina más utilizadas en la industria farmacéutica por sus posibilidades tecnológicas (Guyot-Hermann, 1992).

Es descrita como un polvo blanco, inodoro, poroso, con un tamaño de partícula de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , de forma irregular, y es empleada principalmente como diluyente-disgregante-aglutinante en comprimidos y cápsulas, y como excipiente para favorecer el proceso de extrusión-esferonización (Bolhuis y Lerk, 1973; Pinto y col., 1995; Wang y col., 1995; Levis y Deasy, 2001).



## ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

El prototipo de los AINEs es el ácido acetilsalicílico. Debido al bloqueo de la síntesis de prostaglandinas que producen, la mayoría poseen actividad analgésica, antitérmica y antiinflamatoria. Pero la eficacia relativa de cada uno puede ser distinta para cada acción, además de mostrar distintos efectos secundarios y duración del efecto. Todo esto determinará que según sea la situación fisiopatológica del paciente, se emplee uno u otro fármaco de este grupo tan extenso.

Todos están indicados, en general, en procesos inflamatorios como son los reumatismos (inflamatorios y degenerativos), artritis reumatoide y espondiloartrosis anquilopoyética. A veces también están indicados en procesos sin inflamación y con dolor, como bursitis, tendinitis, tenosinovitis, esguinces y capsulitis (inflamación de articulaciones, cápsula y tendones).

Sus efectos secundarios y tóxicos pueden llegar a ser muy graves, por lo que deben ser tenidos muy en cuenta a la hora de su administración. Entre otros efectos se encuentran el dolor de estómago, sensación de pesadez en el estómago, acidez, náuseas, vómitos, vértigo, dolor de cabeza, fatiga, sueño y aumento de la micción nocturna. A dosis elevadas, a veces pueden llegar a producir úlcera de estómago, zumbido de oídos y vértigos.

Rara vez dan lugar a reacciones de hipersensibilidad como urticaria y erupciones en la piel. Y muy raras veces provocan alteraciones hematopoyéticas y en la coagulación (Flórez y col., 1992).

Entre las contraindicaciones más destacadas de este grupo se encuentran la alergia al fármaco, asma con intolerancia a AINEs, úlcera péptica, embarazo, madres lactantes y en pediatría (excepto el paracetamol y el diclofenaco). Y en especial deberá evitarse la administración de fenilbutazona en caso de enfermedades cardiovasculares, de epilepsia y en pacientes tratados con insulina o antidiabéticos.

Como interacciones más importantes de este grupo cabe destacar las que se producen al asociarse con anticoagulantes orales, sales de litio, digoxina, antihipertensivos y diuréticos, por aumentar o reducir su efecto.

Si se asociara piroxicam o aceclofenaco con AAS, podría reducirse el efecto de ambos.

## **ACECLOFENACO**

El principio activo que formará parte de la formulación en este estudio, es el **Aceclofenaco**, fármaco que pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), derivado del ácido fenilacético y que junto con el Diclofenaco es de origen español (Flórez y col.,- 1992).

El aceclofenaco es un AINE derivado del ácido acético, más concretamente del ácido fenilacético, que contiene no menos del 99,0% y no más del equivalente al 101,0% del ácido 2-[[2-[2-(2,6-diclorofenil) amino] fenil] acetil] oxi] acético (British Pharmacopoeia, 2001), calculado con respecto a la sustancia desecada. Es un polvo cristalino, blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona y dimetilformamida y soluble en metanol y en alcohol. Debe ser conservado en envase bien cerrado y protegido de la luz (Real Farmacopea Española, 1998). En cuanto a su farmacocinética, presenta una buena biodisponibilidad oral ( $t_{max}$  de 1,5-2 horas), una semivida de eliminación terminal

de 4-5 horas, eliminándose principalmente por metabolización. En el líquido sinovial su concentración llega a ser el 65% de la plasmática (Flórez y col., 1997).

Este fármaco con actividad analgésica, antitérmica y antiinflamatoria potente, se utiliza como analgésico en el tratamiento del dolor agudo por vía oral y como analgésico-antiinflamatorio en el dolor crónico de origen reumático. La dosis analgésica normal es de 100 mg, y la dosis como antiinflamatorio en uso crónico es de 100 mg cada 12 horas.

Sobre su tolerancia aún no se tienen demasiados datos debido a su reciente aparición en el mercado, pero parece poseer una mejor tolerancia gástrica que otros AINEs, y apenas se ha observado, a diferencia del diclofenaco, aumento de las transaminasas hepáticas (Flórez y col., 1997).

Hasta ahora se han realizado algunos ensayos clínicos para tratar de conocer mejor la eficacia y la tolerancia del aceclofenaco en el tratamiento de determinadas patologías y se ha comparado con otros principios activos pertenecientes a su mismo grupo terapéutico. Así Dawson y col. (1996) estudiaron la tolerancia del aceclofenaco en el tratamiento a corto plazo de la artritis reumatoide, en un grupo de 170 pacientes, doble ciego, grupos paralelos a los que se les administra un placebo y aceclofenaco vía oral, dos veces al día durante cuatro semanas. No existió una diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos entre grupos, aunque observaron una cierta tendencia en los pacientes tratados con aceclofenaco a presentar náuseas y, siete pacientes del grupo de placebo frente a uno del grupo de aceclofenaco abandonaron el tratamiento a causa de las reacciones adversas. Por lo que concluyeron que el aceclofenaco era bien tolerado en tratamientos a corto plazo de la artritis reumatoide, mostrando una actividad analgésica significativa.

Otro estudio llevado a cabo por Accardo y col.(1996) sobre el tratamiento de la artritis reumatoide y de la osteoartritis con 100 mg de aceclofenaco vía oral durante un período de tiempo de 12 meses, en un total de 112 pacientes (26 con artritis reumatoide -AR- y 86 con osteoartritis -OA-), permitió hacer una

estimación acerca de la eficacia y la tolerancia del aceclofenaco en el tratamiento crónico de dichas patologías. Los resultados obtenidos les llevaron a considerar su eficacia clínica como buena y muy buena en un 83,3% y 78,9% de los casos respectivamente, y su tolerancia como buena y muy buena en el 84,2% y 83,5% de los casos respectivamente. Por ello, el aceclofenaco mostró ser un fármaco eficaz y bien tolerado en el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide y de la osteoartritis.

Peris y col. (1996) realizaron un estudio comparativo de la probabilidad de finalizar el tratamiento satisfactoriamente, con una incidencia de efectos secundarios baja y sin demasiada relevancia, en el tratamiento con aceclofenaco frente al tratamiento con diclofenaco, indometacina, naproxeno, piroxicam, tenoxicam y ketoprofeno de la OA, AR y de la espondilitis anquilopoyética (EA), llegando a las siguientes conclusiones:

- 1) los pacientes con desórdenes artríticos tratados con aceclofenaco presentan una mayor probabilidad de completar el tratamiento que los tratados con otros AINEs.
- 2) El total de efectos adversos, incluidos los gastrointestinales, y de abandonos del tratamiento por los pacientes, es mucho menor en el caso del aceclofenaco.

Todo esto les lleva a considerar que el aceclofenaco podría llegar a convertirse en el fármaco de elección en los procesos reumáticos.

Para completar aún más la escasa información que hasta ahora se tiene acerca de las reacciones adversas y de la tolerancia de aceclofenaco, por tratarse de un fármaco nuevo en el mercado si se compara con el resto de los AINEs, Díaz y col. (1996) han realizado un estudio comparativo entre aceclofenaco (AC) y diclofenaco (DC), ambos pertenecientes al mismo grupo farmacológico dentro de los AINEs. Con este trabajo tratan de comparar la eficacia y la tolerancia de ambos principios activos en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla.

Las conclusiones a las que llegan tras ensayar ambos fármacos durante seis meses en trescientos treinta y cinco pacientes son las siguientes:

- 1) en cuanto a eficacia, no existen diferencias significativas entre el grupo tratado con AC y el tratado con DC.
- 2) con respecto al número de pacientes que tuvieron que abandonar el tratamiento a causa de los efectos adversos gastrointestinales fueron 14 y 27 para el grupo de AC y el de DC respectivamente.
- 3) El abandono del tratamiento por aumento en los niveles de enzimas hepáticas fue de un número de cinco pacientes en el caso de DC y sólo de uno en el de AC.

Es decir, que a pesar de que aceclofenaco y diclofenaco muestran una eficacia similar en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla, el aceclofenaco es significativamente mejor tolerado.

### **Interés de formular Aceclofenaco como comprimidos de disgregación rápida**

1. La fisiología y psicología de los ancianos y de los niños de corta edad es distinta a la de los jóvenes y adultos; en especial si se considera la administración oral de fármacos, pues ambos tipos de poblaciones presentan disminuida su capacidad de deglutir. Además, en los niños de corta edad, otro factor importante a tener en cuenta es el sabor y la textura del fármaco administrado. Todo esto aparece como un problema que recientemente ha sido objeto de interés farmacotécnico y clínico (Watanabe y col., 1995; Bi y col., 1996).

Con el objeto de obviar estos problemas, fundamentalmente la capacidad de deglutir, se hace necesario la obtención de formulaciones de numerosos

fármacos con diferentes características fisico-químicas, y susceptibles de ser formulados como comprimidos de disgregación inmediata.

2. Por otra parte en el grupo de los AINEs en particular parece interesante desarrollar formulaciones que puedan actuar de una forma rápida y segura cuando se requiera un tratamiento urgente del dolor, de procesos febriles o en caso de que aparezcan procesos agudos de inflamación, dolor y/o fiebre. Así por ejemplo, Kamura y col. (1992) prepararon una suspensión para la administración oral de ibuprofeno que presentó una disolución y absorción rápida y, mejoró el sabor y la estabilidad de este fármaco. Estos autores propusieron la aplicación de esta formulación como antipirético de uso en pediatría.

## **OBJETIVOS**

De acuerdo al interés farmacológico del aceclofenaco y teniendo en cuenta que se trata de un compuesto muy poco soluble en agua, podría considerarse como un fármaco modelo para el desarrollo de formulaciones de comprimidos de disgregación inmediata, lo cual constituye el objetivo fundamental de este trabajo.

Para ello se desarrollarán una serie de formulaciones de aceclofenaco elaborando una serie de lotes de comprimidos fijando como variables el porcentaje de disgregante y la presión aplicada.



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

## 1. MATERIAS PRIMAS

En la Tabla 1 se recogen los materiales utilizados en este estudio

**Tabla 1. Materiales utilizados en el estudio, proveedores y lotes**

		<b>PROVEEDOR</b>	<b>LOTE</b>
PA	Aceclofenaco	Prodesfarma (Barcelona, España)	96147
Diluyente- Disgregante	Celulosa-Microcristalina Avicel® PH 101	FMC (Bruselas, Bélgica)	431160
Disgregante	Croscarmelosa Na Ac-Di-Sol®	FMC (Brusela, Bélgica)	5010
Lubrificante	Estearato magnésico	Esteve (Barcelona, España)	0591

Todos los productos se mantuvieron en condiciones constantes de temperatura y humedad (20 °C y humedad relativa del 40%).

## 2. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS Y ESTRUCTURALES DE LAS PARTÍCULAS

### 2.1. Morfología de las partículas

Se obtuvieron microfotografías de las partículas en un microscopio electrónico de barrido Philips XL-30 (Eindhoven, Holanda). Las muestras se prepararon recubriéndolas de carbón en un evaporador Edwards AUTO-306. Las imágenes se analizaron mediante un procesador digital de imágenes de 512x512 pixels (SoftImage GmbH) y se determinó el factor de forma a partir de los datos obtenidos y tras la aplicación de la fórmula (Cox, 1927):

$$\text{Factor de Forma} = \frac{4\pi A}{\text{Perímetro}^2}$$

donde A es el área proyectada.

## 3. ELABORACIÓN DE LAS FORMULACIONES

Las formulaciones fueron preparadas con Aceclofenaco como principio activo (48.78% p/p), Ac-Di-Sol<sup>®</sup> como disgregante a las concentraciones del 0, 5 y 10% p/p (Formulación A, B y C respectivamente), estearato magnésico como lubricante (2.44% p/p) y Avicel<sup>®</sup> PH 101 como diluyente, en cantidad suficiente para obtener comprimidos con un peso final de 205 mg.

El principio activo (Aceclofenaco), se mezcló con el disgregante (Ac-Di-Sol<sup>®</sup>) y con el diluyente (Avicel<sup>®</sup> PH 101) durante 20 min. en una mezcladora biconica Retsch (Retsch, Haan, Alemania) a 48 rpm. Posteriormente se adicionó estearato magnésico, y el procedimiento de mezclado se continuó durante 5 min..

Las mezclas se formularon de forma que cada 205 mg de mezcla contuvieran 100 mg de Aceclofenaco (dosis de fármaco).

#### 4. CARACTERIZACIÓN DE LAS MEZCLAS

##### 4.1. Densidad Real

Se empleó un picnómetro de helio Quantachrome SPY-3 (Boyton Beach, USA). Tras la calibración y la purga de la muestra durante 5-10 min., se procede a la medida de las presiones  $P_2$  y  $P_3$ , para calcular por la siguiente expresión el volumen de polvo  $V_p$ :

$$V_p = V_c + \left( \frac{V_a}{1 - \left( \frac{P_2}{P_3} \right)} \right)$$

donde:

$V_c$  es el volumen de la celda portamuestras.

$V_a$  es el volumen añadido por el recipiente interno.

$P_2$  es la presión después de presurizar la muestra.

$P_3$  es la presión leída después de añadir  $V_a$ .

Por último, con el peso de la muestra y el volumen de polvo obtenido correspondiente a la media de tres replicados (con tres medidas de presión para cada uno de ellos) se calcula la densidad real del material.

## 4.2. Propiedades de flujo

Para su evaluación se utilizaron:

### 4.2.1. Métodos indirectos

#### Medidas de volumen aparente (Real Farmacopea Española, 1997)

El ensayo de volumen aparente tiene como objeto determinar, bajo condiciones definidas, los volúmenes aparentes, antes y después de sedimentar, la capacidad de sedimentación y las densidades aparentes de sólidos divididos (por ejemplo, polvos, granulados).

El ensayo se realizó para cada mezcla en una probeta de 250 mL, graduada en intervalos de 2 mL, y para un peso de muestra de 100 g. Cuando ésto no fue posible, se seleccionó un peso de muestra adecuado para obtener un volumen aparente comprendido entre 50 y 250 ml y se especificó dicho peso en el cálculo del resultado. Se aseguró la probeta en su soporte (Vol-I SBS, Barcelona, España). Se leyó el volumen aparente sin sedimentar  $V_0$  con una aproximación de un mililitro y se efectuaron 10, 500 y 1.250 golpes, procediéndose a la lectura de los correspondientes volúmenes  $V_{10}$ ,  $V_{500}$  y  $V_{1.250}$  con una aproximación de un mililitro. Si la diferencia entre  $V_{500}$  y  $V_{1.250}$  es mayor que 2 ml, las muestras se sometieron a otros 1.250 golpes.

Expresión de los resultados:

- a) Volúmenes aparentes:
  - Volumen aparente antes de sedimentar o volumen bruto:  $V_0$  ml.
  - Volumen aparente después de sedimentar o volumen sedimentado:  
 $V_{1.250}$  ml o  $V_{2500}$  ml.
- b) Capacidad de sedimentación: diferencia  $V_{10}$  ml -  $V_{500}$  ml.

c) Densidades aparentes:

- Densidad aparente antes de sedimentar o densidad del producto bruto:  $m/V_0$  (g/ml), (densidad de llenado).
- Densidad aparente después de sedimentar o densidad del producto compactado:  $m/V_{1.250}$  o  $m/V_{2.500}$  (g/ml), (densidad apelmazada o densidad golpeada).

A partir de estos valores se calcula el Índice de Hausner (Hausner, 1972) como:

$$IH = \frac{d_{500}}{d_{10}}$$

El Porcentaje de Compresibilidad (Carr, 1965a, 1965b, 1970) es calculado a partir de los volúmenes aparentes, aplicando la fórmula:

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

Angulo de reposo estático

Se determinó de acuerdo con el método del embudo fijo y cono de base variable (Train, 1958). Se dejó caer una cantidad suficiente de polvo, lo más regularmente posible, en un embudo de 8.3 cm de diámetro superior y 0.7 cm de diámetro inferior, situado a 2 cm de altura (H), hasta formar un cono cuyo vértice superior toca la parte inferior del embudo. El diámetro (2R) del cono formado se determinó sobre papel milimetrado. La tangente del ángulo de reposo viene dada por  $\tan \alpha = H/R$ , donde  $\alpha$  es el ángulo de reposo. Se calculó el valor medio de seis determinaciones.

#### 4.2.2. Método directo

##### Velocidad de flujo

Este método pretende medir la facilidad con la que el sólido se pone en movimiento y la velocidad con la que fluye (Muñoz y col., 1988). El estudio de la velocidad de flujo se efectuó según las directrices establecidas por la Real Farmacopea Española (1997), mediante técnica patentada por nuestro grupo de investigación (Muñoz-Ruiz y Jiménez-Castellanos, 1993a). Se utilizaron dos embudos, uno de acero inoxidable al que se le acoplan boquillas con distinto diámetro de orificio (5, 10, 15 y 20 mm), y otro de cristal de 10 mm y con un ángulo de 30 grados en relación a la vertical. La muestra pesada con una precisión del 0.5% fue vertida en el embudo sin compactar, posteriormente se destapó en su parte inferior y se registró el proceso de caída completo utilizando para ello una balanza de precisión (Mettler (AE 100)) conectada a un ordenador IBM PC o compatible, el cual permitió, mediante un programa adecuado, la adquisición y tratamiento de los datos. Los resultados se expresan como la media de 3 determinaciones.

La capacidad de flujo se expresa en segundos y décimas de segundo con relación a 100 g de muestra. Los resultados obtenidos pueden ser expresados de tres formas distintas (Real Farmacopea Española, 1997):

- a) como la media de las tres determinaciones, si ninguno de los valores individuales se desvían del valor medio más del 10 por ciento;
- b) como un intervalo, si los valores individuales de desvían de la media más del 10 por ciento;
- c) en forma de gráfica, representando la masa frente al tiempo de flujo;
- d) considerando un tiempo infinito, si la muestra no cae en su totalidad.

## 5. ESTUDIO COMPRESIONAL DE LAS MEZCLAS. APLICACIÓN DE LA ECUACIÓN DE HECKEL

El análisis del comportamiento de consolidación bajo compresión de las formulaciones en estudio se lleva a cabo mediante la aplicación de uno de los métodos más ampliamente aceptados (Rue y Rees, 1978; Roberts y Rowe, 1985; Ragnarsson y Sjögren; Duberg y Nyström, 1986; Ilkka y Paronen, 1993; Krumme y col., 2000; Raatikainen, 2000), basado en la ecuación propuesta por Heckel (Heckel, 1961a; Heckel, 1961b).

A partir de la densidad real, se calculó la cantidad de material necesaria (mg) para obtener comprimidos de porosidad teórica cero y altura 3 mm. Las muestras se pesaron individualmente en una balanza analítica (Mettler AE50, Zurich, Suiza) y los comprimidos se elaboraron tras alimentación manual por medio de una máquina de comprimir excéntrica (Bonals AMT 300, Barcelona, España) instrumentada (Muñoz-Ruiz y col., 1995), provista de punzones planos de 12 mm de diámetro y a una velocidad de 30 ciclos/min. Los registros de compresión se obtuvieron a cinco presiones distintas (50, 100, 150, 200 y 250 MPa) para cada formulación, realizando cuatro determinaciones para cada presión. La matriz se lubricó con una suspensión clorofórmica de estearato magnésico (5 % p/v) antes de cada ciclo de compresión, con objeto de disminuir el efecto del rozamiento, con las paredes de la cámara, en la deformación y consolidación de la partícula.

La aplicación de la ecuación de Heckel en la forma continua (tablet-in-die method) y discontinua o a presión cero (ejected tablet method) llevó a la obtención de los parámetros característicos. En la forma continua se escoge el ciclo de compresión correspondiente a la presión que da lugar a un espesor teórico más cercano a 3 mm. La porción lineal de la función de Heckel se determina matemáticamente a partir de un programa adecuado que calcula la primera derivada de la función y permite evaluar el rango de presiones donde la pendiente permanece constante. El criterio que sirve como base para estimar el mejor ajuste



de los puntos consecutivos al modelo lineal es el coeficiente de correlación. La densidad relativa de precompresión ( $D_o$ ) se calcula a partir de la altura del lecho de polvo a la mínima presión medible. En la forma discontinua el espesor de los comprimidos correspondiente a cada presión se determina a las 24 h después de su obtención. La pendiente de los gráficos se estima también mediante el método de las raíces cuadradas en el rango de presiones adecuado para cada formulación (50-150 MPa).

Para ambos métodos se calculan los coeficientes de correlación ( $r$ ) del análisis de la regresión y del análisis de la varianza ( $F$ ) sobre la regresión efectuada.

## **6. ELABORACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE LAS DISTINTAS FORMULACIONES EN ESTUDIO**

### **6.1. Elaboración de comprimidos**

Se llevó a cabo en una máquina de comprimir excéntrica (Bonals AMT 300, Barcelona, España) instrumentada (Muñoz Ruiz, y col., 1995), provista de punzones planos de 12 mm de diámetro y a una velocidad de 30 ciclos/min. La profundidad de carga de la matriz se ajustó para obtener comprimidos de peso nominal de 205 mg. Se aplicaron 5 presiones de compresión diferentes (50, 100, 150, 200 y 250 Mpa) (ver Tabla 2)

Se elaboraron 5 comprimidos para cada formulación por alimentación manual, con objeto de registrar las condiciones de compresión. A continuación, se procedió a la elaboración del lote correspondiente en la máquina descrita y dotada de un sistema de alimentación forzada.

**Tabla 2. Nomenclatura de cada formulación en función de la concentración de disgregante y presión aplicada.**

<b>Formulación</b>	<b>Ac-Di-Sol® (%)</b>	<b>Presión (MPa)</b>
A <sub>1</sub>	0	50
A <sub>2</sub>	0	100
A <sub>3</sub>	0	150
A <sub>4</sub>	0	200
A <sub>5</sub>	0	250
B <sub>1</sub>	5	50
B <sub>2</sub>	5	100
B <sub>3</sub>	5	150
B <sub>4</sub>	5	200
B <sub>5</sub>	5	250
C <sub>1</sub>	10	50
C <sub>2</sub>	10	100
C <sub>3</sub>	10	150
C <sub>4</sub>	10	200
C <sub>5</sub>	10	250

## 6.2. Caracterización de los comprimidos elaborados

Transcurridas 24 horas desde su elaboración, cada uno de los lotes se sometió a los siguientes ensayos:

### 6.2.1.- Ensayo de uniformidad de masa (Real Farmacopea Española, 1997).

Se determinó, individualmente, el peso de 20 unidades escogidas al azar (balanza Mettler AE50, sensibilidad 0.1mg, Zurich, Suiza) y, a partir de los resultados, se obtuvieron el peso medio, la desviación estándar y el coeficiente de variación de peso. Según la Real Farmacopea Española (1997), no más de dos unidades pueden desviarse del peso medio en un porcentaje mayor del 7,5% para comprimidos sin cubierta y de más de 80 mg y menos de 250 mg de masa media.

### 6.2.2.- Ensayo de friabilidad (Real Farmacopea Española, 1997).

Para realizar este ensayo se tomaron 10 comprimidos exactamente pesados, y se colocaron en el friabilómetro Erweka TA (Erweka, Heusenstamm, Alemania) durante 4 minutos a 25 rpm. (equivalente a un total de 100 vueltas). Posteriormente se volvieron a pesar, calculándose la friabilidad expresada en tanto por ciento según la ecuación (Lachman y col., 1986):

$$\%F = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} * 100$$

La pérdida de masa máxima que se considera aceptable para la mayoría de los productos es del 1% de la masa de los comprimidos sometidos a ensayo (Mollan y Çelik, 1993; 1994).

### 6.2.3.-Ensayo de espesor.

Se determinó el espesor en 10 comprimidos utilizando para ello un micrómetro (calibre digital) Mitutoyo MCD-M293 (Mitutoyo, Tokio, Japón), con un rango de medida de 0 a 25 mm y precisión de 0,001 mm.

### 6.2.4.- Ensayo de resistencia a la rotura (Real Farmacopea Español, 1997).

Se determinó sobre 10 comprimidos escogidos al azar durante la elaboración de los mismos, empleando un durómetro Schleuniger-2E (Schleuniger, Dr. K. Schleuniger Co., Greifensee, Suiza), calculándose el valor medio y la desviación estándar.

### 6.2.5. Ensayo de disgregación (Real Farmacopea Española, 1997)

Se utilizó el aparato Erweka ZT3 y el método propuesto por la Real Farmacopea Española (1997), sin discos. En cada uno de los seis tubos del citado dispositivo se introdujo un comprimido. Se situó el conjunto en un vaso de precipitado que contenía 900 ml de agua destilada a 37°C como medio de disgregación.

La disgregación se considera terminada cuando:

- 1) No queda residuo sobre la rejilla.
- 2) Si queda residuo, éste está constituido solamente por una masa blanda, nunca por un núcleo palpable y no impregnado.
- 3) No permanecen más que fragmentos de recubrimiento.

El ensayo es satisfactorio si todas las muestras disgregan en un tiempo determinado.

#### 6.2.6.- Ensayo de disolución.

Este ensayo se realizó para 6 comprimidos de cada formulación en un aparato de disolución automatizado USP 23 tipo 2, bajo las siguientes condiciones experimentales:

Aparato tipo 2: paletas

Temperatura del baño:  $37 \pm 0.5$  °C

Medio de disolución (indicado por el Laboratorio Almirall Prodesfarma): solución tampón de pH = 5,5, preparada con ácido acético glacial y acetato sódico, y otra solución tampón de pH = 6,8 preparada con dihidrofosfato potásico e hidróxido sódico.

Volumen medio de disolución: 900 ml.

Velocidad de agitación: 100 rpm.

El aparato toma automáticamente, a través de una bomba multicanal Hewlett Packard 89079A (Hewlett Packard, Waldbronn, Alemania), muestras de 2,1 ml que son filtradas mediante filtros de 45  $\mu$ m colocados en la parte inferior de cada uno de los tubos.

La cantidad de aceclofenaco en disolución se monitoriza de forma continua, a intervalos regulares de tiempo, con un espectrofotómetro diode - array UV-visible Hewlett Packard 8452A (Hewlett Packard, Palo Alto, USA) a 275 nm.

La linealidad del método se estimó mediante el análisis de regresión, y a su vez se realizó el análisis de varianza de cada regresión. Los parámetros obtenidos se muestran en las tablas 3 y 4:

**Tabla 3. Análisis de la regresión para las curvas de calibración.**

Análisis de la regresión para las curvas de calibración				
		Estimada	Error estándar	Coefficiente de correlación
pH 5.5	Ordenada	-0.001846	0.000569	0.99998
	Pendiente	2.293902	0.006174	
pH 6.8	Ordenada	-0.006206	0.001223	0.99995
	Pendiente	2.320541	0.005720	

**Tabla 4. Análisis de la varianza de la regresión para las curvas de calibración.**

Análisis de la varianza de la regresión para las curvas de calibración						
		Suma de los cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	P
pH 5.5	Regresión	0.040602	1	0.040202	138050.4	0.00000
	Residuales	0.000001	3	0.000000		
	Total	0.040603				
pH 6.8	Regresión	0.041551	1	0.041551	30559.9	0.00000
	Residuales	0.000004	3	0.000001		
	Total	0.041555				

Con el fin de obtener la máxima información posible acerca del proceso de disolución de las formulaciones en estudio, se procede a un ajustado de las distintas funciones representativas del proceso de disolución a los datos obtenidos experimentalmente. Cada una de estas funciones lleva asociada el cálculo de una serie de parámetros propios de cada modelo y de otros amodelísticos de disolución.

La elección de la mejor función de ajuste se basará en el Criterio de Akaike, determinando los valores de AIC (Akaike Information Criterion Estimation) de cada función, de manera que aquella que presente menor valor de AIC (MAICE) será la que mejor se ajuste al perfil de disolución obtenido experimentalmente.

El AIC para cada uno de los modelos es calculado a partir de la siguiente expresión:

$$AIC = n \ln SSQ + 2p$$

donde  $n$  es el número de pares de valores experimentales,  $SSQ$  es la suma de cuadrados de los residuales ponderados y  $p$  es el número de parámetros de la función de ajuste.

El cálculo de los parámetros definitivos que, para cada función, mejor ajustan a los datos experimentales, puede realizarse por distintos métodos según sea la complejidad de ajuste y del número de sus parámetros. Uno de los métodos más utilizados es la regresión no lineal, llevada a cabo mediante los llamados métodos iterativos de los programas de ordenador confeccionados a tal efecto. Para ello debe disponerse de estimas iniciales de los parámetros que podrán ser obtenidos mediante regresión lineal simple de las funciones convenientemente transformadas.

Los parámetros obtenidos como consecuencia de la aplicación del modelo matemático-estadístico de primer orden y de la función de Weibull a los perfiles de

disolución a lo largo del tiempo (curvas %disolución-tiempo) aportarán mayor información acerca del proceso de disolución. Dichos parámetros serán aproximados por el método Maquard aplicado a través del paquete software del programa Dissol.

A continuación se realiza un análisis estadístico de los valores promedio de los parámetros modelo-dependientes y/o de los parámetros amodelísticos representativos del proceso de disolución de las formulaciones en estudio, así como de los valores medios experimentales de las cantidades de fármaco disuelto. La comparación de medias entre formulaciones se realiza mediante un análisis de la varianza (ANOVA), siempre que previamente exista homogeneidad de varianzas (ensayo de Kolmogorov-Smirnoff) seguido de un ensayo de comparación múltiple (test de Sheffé), que permitirá establecer si existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores que toman los distintos parámetros y las cantidades disueltas en función del tiempo para las formulaciones en estudio.

El estudio estadístico se lleva a cabo a través del paquete estadístico SOLO®.

#### 6.2.7. Ensayo de Porosimetría.

La porosimetría por intrusión de mercurio permite conocer la estructura porosa de los comprimidos ayudando a comprender mejor el mecanismo de compactación así como el proceso de liberación del principio activo. Esta técnica proporciona datos que se pueden complementar y comparar con los datos obtenidos a través de adsorción de gases, máquina de comprimir instrumentada, microfotografía y picnometría.

En el ensayo de porosimetría se utilizó el porosímetro de intrusión de mercurio Quantachrome Autoscan 33 (Boyton Beach, FL, Estados Unidos). La medida se realizó en el intervalo de presiones de 1 a 33.000 psi, el cual se



corresponde, según la ecuación de Washburn, con un radio de poro de  $2 \cdot 10^6$  hasta aproximadamente 32 Å. El ángulo de contacto del mercurio es de  $140^\circ$  y la tensión superficial del mercurio es de  $480 \text{ erg/cm}^2$ . El procesamiento de los datos obtenidos en cada medida se hizo a través del Software Quantachrome Autoscan PORO2PC, versión 2.17, proporcionando los valores de densidad real (g/cc) y densidad aparente (g/cc) del comprimido, volumen total intruido (cc/g), radio medio de poro ( $\mu\text{m}$ ) y área superficial total ( $\text{m}^2/\text{g}$ ). El porcentaje de porosidad se calcula a partir del producto de la densidad aparente del comprimido por el volumen total intruido.

Los ensayos de porosimetría se realizaron utilizando un portamuestras de vidrio calibrado: penetrómetro capilar de  $3 \text{ cm}^3$  de volumen.

Para cada ensayo se emplearon 2 comprimidos que se trocearon y se pesaron antes de ser introducidos en el portamuestras.

Los valores entre lotes pueden considerarse comparativos cuando la diferencia entre ellos es mayor al 1% (Quantachrome Corporation, instruction manual).

## **7. DISGREGACIÓN EN CAVIDAD ORAL**

Para llevar a cabo el ensayo de disgregación "in vivo" de los comprimidos elaborados, se cuenta con ocho voluntarios, a los cuales se les administran los comprimidos de forma aleatoria, realizando el ensayo por triplicado para cada uno de los lotes de comprimidos en estudio. El final del ensayo se considera cuando el comprimido pierde su integridad dentro de la cavidad bucal. Hay que señalar que este ensayo es subjetivo, por lo que sólo tiene carácter orientativo

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Es conocido que las propiedades físicas de las mezclas tales como densidad, flujo, tamaño de partícula y su distribución, porosidad y área superficial, junto con las condiciones durante el proceso de manufactura, influyen notablemente en las propiedades finales de los comprimidos (Otsuka y Matsuda, 1993; Rime y Doelker, 1993; Olmo y Ghaly, 1998; Van Veen y col., 2000). Pero además, la interacción entre las propiedades inherentes de los materiales (plasticidad, elasticidad, fragmentación, viscoelasticidad) y de sus partículas (tamaño y su distribución, forma, textura de la superficie, grado de hidratación) junto con las condiciones de compactación (geometría, duración y cinética de la presión aplicada para la compresión) también juegan un papel muy importante en las características del producto final (Stanley-Wood y Abdel Karim, 1983; Çelik y Driscoll, 1993; Rime y Doelker, 1993).

Los datos obtenidos a partir de numerosos trabajos de investigación junto con lo anteriormente expuesto, muestran la necesidad de caracterizar los componentes de la formulación, así como la realización de distintos ensayos físico-mecánicos, incluyendo la valoración de la compactación, debido a que todos estos factores pueden influir enormemente en el proceso de elaboración de los comprimidos, así como en la biodisponibilidad del principio activo (Li y Peck, 1990b; Çelik y Driscoll, 1993; Çelik y Okutgen, 1993; Doelker, 1993; Mollan y Çelik, 1993; Rime y Doelker, 1993).

Las características microestructurales de las mezclas proporcionan información acerca del posible comportamiento de flujo y de compactación de éstas (Bolhuis y col., 1985; Vromans y col., 1985; Çelik y Driscoll, 1993; Nyström y col.,

1993). El estudio de estas propiedades, tanto de los componentes individuales como de las distintas formulaciones, se lleva a cabo mediante el análisis de imagen en microscopio electrónico (Image Análisis, 1991). A través de esta técnica se calcula el centro de masas de cada partícula (asumiendo que cada píxel tiene igual densidad, o sea, que las partículas son isótropas), y a partir de este centro de masas se establecen los  $n$  radios que van desde dicho centro al perímetro de la partícula, calculándose así el diámetro medio, máximo y mínimo de curvatura. El programa, calcula, a partir de dichos diámetros, el diámetro de curvatura o rodadura, que se define como la longitud media de las cuerdas que pasan por el centro de gravedad de la partícula, y al que el programa confunde con el diámetro de Martín, que a su vez se define como la longitud media de la proyección del contorno de la partícula sobre la dirección fijada (Chaves, 1999).

Una amplia distribución del tamaño de partícula (desviación estándar aproximadamente igual a la media del tamaño de partícula) puede ser la razón de una mayor capacidad para llenar los espacios vacíos (Thomas y Pourcelot, 1993), de forma que diferencias en la distribución de tamaño de partícula puede ser responsable de diferencias en las características de empaquetamiento de las partículas (Muñoz-Ruiz y col., 1992; Lerk, 1993; Shu y col., 1996). Según Lerk (1993), es conocido que la densidad apelmazada de un lecho de polvo aumenta conforme aumenta la razón entre diámetro de partículas grandes y pequeñas. Del mismo modo, un aumento del valor de este cociente puede dar lugar a una disminución de la resistencia a la rotura. Lerk (1993) observa este comportamiento para  $\alpha$ -lactosa monohidrato. De otra parte, el empaquetamiento de las partículas más pequeñas entre las de mayor tamaño, y al contrario, disminuye la fragmentación potencial de las partículas que forman parte de un sistema.

La distribución del tamaño de partícula afecta también a las propiedades de flujo de los materiales, de forma que un aumento de ésta da lugar, normalmente, a una

mejora de dichas propiedades (Strickland y col., 1956; Gold y col., 1968; Peleg y Mannheim, 1973).

Por su parte, la forma de la partícula afecta a propiedades del polvo tan importantes como el flujo, capacidad de empaquetamiento y comportamiento frente a la compactación (Allen, 1981).

Para su estimación hemos elegido el parámetro **circularidad** (Cox, 1927; Exner y Link, 1977; Allen, 1978; Pesonen y Paronen 1990a; Pesonen, 1991; Rime y col., 1997), que permite medir directamente la forma de las partículas, y relaciona el área proyectada (A) y el perímetro proyectado de la partícula, por lo que depende claramente del tamaño de partícula (Pesonen, 1991), y se calcula a partir de la siguiente expresión (Cox, 1927):

$$\text{Factordeforma} = \frac{4\pi A}{\text{Perímetro}^2}$$

Este parámetro aporta pues información acerca de la elongación de la partícula, de forma que cuanto más próximo a la unidad sea el valor de éste mayor esfericidad, y cuanto más lejos esté su valor de la unidad, mayor será la irregularidad de las partículas.

Esta mayor irregularidad en la forma de las partículas trae como consecuencia un aumento del número de posibles puntos de contacto entre partículas, afectando al flujo y a la compactación del polvo (Vachon y Chulia, 1999). Así, el aumento del área de contacto, según Paronen (1983), favorece la adhesión de unas partículas a otras disminuyendo el flujo. Por otro lado, un aumento de la irregularidad de las partículas, favorece que, durante el proceso de compresión, se produzca una mayor tendencia a la fragmentación, originando así un aumento de la formación de nuevas superficies

susceptibles de convertirse en puntos de unión entre partículas, y aumentando por tanto, la resistencia a la rotura (Nyström, 1993).

En resumen, una amplia distribución del tamaño de partícula, un menor tamaño de partícula y una mayor irregularidad en su forma dan lugar a un aumento del número de puntos de contacto entre partículas (Paronen y Juslin, 1983b), lo cual favorece la aparición de un mayor número de fuerzas cohesivas interparticulares.

En la Tabla 5 aparecen recogidos los datos de área proyectada, factor de forma y diámetro medio de Martin para el principio activo, excipientes y formulaciones (MA0 = 0% de disgregante; MB5 = 5% de disgregante; MC10 = 10% de disgregante).

**Tabla 5. Propiedades microestructurales de los componentes y las formulaciones obtenidos por microscopía electrónica.**

Materiales	Aceclofenaco	Avicel® PH101	Ac-Di-Sol®	Estearato Magnésico	MA0	MB5	MC10
Parámetros							
Área Proyectada (µm <sup>2</sup> )	1311,7 (6248,0)	2682,9 (5430,2)	1635,8 (3966,9)	60,9 (161,5)	496,5 (595,4)	594,9 (655,5)	954,6 (1673,8)
Circularidad	0,72 (0,20)	0,65 (0,21)	0,65 (0,22)	0,60 (0,20)	0,58 (0,20)	0,52 (0,21)	0,57 (0,23)
Diámetro Medio Martín (µm)	35,9 (39,5)	57,5 (63,3)	44,9 (63,3)	8,8 (11,1)	31,1 (17,3)	34,7 (20,3)	39,1 (33,3)

Si comparamos los valores de los tres parámetros, circularidad, área proyectada y diámetro medio de Martín, y las desviaciones estándar de estos dos últimos, observamos que en todos los casos estos son menores para las formulaciones que para los materiales de partida, a excepción de los valores y desviaciones estándar

del área proyectada y diámetro de Martín del estearato magnésico, como cabría esperar de acuerdo con el mecanismo de lubricación propuesto para este material por Dansereau y Peck (1987), Steffens y Koglin (1993) y Velasco y col. (1996a, 1997). Además se observa una tendencia a aumentar el tamaño de partícula conforme aumenta el contenido en disgregante, a pesar de que en principio podría esperarse una tendencia a la disminución de éste parámetro debido al menor tamaño de partícula del Ac-Di-Sol<sup>®</sup>. Todos estos resultados inducen a pensar en la presencia en las formulaciones de complejas interacciones partícula-partícula, como consecuencia de la combinación de una geometría más regular con presencia de planos muy marcados propio del Aceclofenaco (Ávila, 2001), la típica forma acicular del Avicel<sup>®</sup> PH 101 (Doelker, 1993; Thomas y Pourcelot, 1993), y la estructura fibrosa de las celulosas propia del Ac-Di-Sol<sup>®</sup> en la que las fibras han sido fracturadas mecánicamente con el fin de conseguir que tengan menos longitud (Shangraw y col., 1981).

Por otro lado, el hecho de que el factor de forma tome valores menores para las formulaciones que para los componentes individuales, podría ser también atribuido a dicha interacción entre partículas una vez son mezclados los distintos componentes.

Las propiedades de flujo de un sólido pulverulento juegan un papel muy importante en el proceso de elaboración de formas farmacéuticas sólidas, al mismo tiempo que condicionan la calidad del producto final en cuanto a uniformidad de peso y contenido en principio activo se refiere (Muñoz-Ruiz y col., 1993b, 1993c; Vila-Jato, 1997). Partículas con forma más irregular y superficie rugosa, hacen que la fluidez de dicho polvo durante el llenado de la cámara de compresión sea irregular, dando lugar a una mayor dispersión en los valores de peso de los comprimidos elaborados (Li y Peck, 1990a; Mollan y Çelik, 1993). Además, y según las propiedades del material, cualquier variación de peso en el llenado de la cámara de compresión puede dar lugar a variaciones en la carga aplicada y por consiguiente en el espesor, la resistencia a la rotura y otras propiedades de los comprimidos (Monedero, 1996).

Por otro lado, es sabido que las propiedades de flujo de un material dependen de las características físicas del mismo (Paronen, 1983). En general, las partículas de mayor tamaño presentan mejores propiedades de fluidez (Pilpel, 1971a, Traisnel, 1972; Lantz y Schwartz, 1990), ya que la fuerza de la gravedad aumenta con el cubo del diámetro de la partícula, con lo que la atracción entre partículas disminuye al existir mayor dificultad en la aproximación entre éstas (Paronen, 1983). Además, un tamaño de partícula de 10  $\mu\text{m}$  se considera como límite importante en cuanto a las características de cohesividad y de flujo se refiere (Kitchener, 1961), ya que partículas menores de 10  $\mu\text{m}$ , generalmente, presentan fuerzas atractivas de Van der Waals que superan la fuerza de la gravedad, con lo que el material se muestra cohesivo y por tanto con poca fluidez. Sin embargo, también una amplia distribución del tamaño de partícula, o sea, cierta heterogenicidad en el tamaño de partícula, con frecuencia mejora las propiedades de fluidez (Gold y col., 1968). En este mismo sentido, Strickland y col. (1956) y Peleg y Mannheim (1973) mencionan tres posibles mecanismos que justifican la mejora de las propiedades de flujo debido a la presencia de una apropiada proporción de pequeñas partículas en una mezcla de polvo. Primero, la fricción interparticular puede disminuir debido a la adhesión de las pequeñas partículas a las zonas irregulares suavizando las superficies; segundo, las fuerzas atractivas entre las partículas de mayor tamaño pueden disminuir debido al efecto aislante de las partículas pequeñas; tercero, las pequeñas partículas pueden disminuir la carga total estática del lecho de polvo. Todos estos mecanismos pueden actuar simultáneamente.

Materiales con baja densidad aparente suelen poseer pobres características de fluidez (Vromans y col., 1988), además de que una baja densidad aparente produce una mayor contribución en el reajuste de partículas y por consiguiente una mayor fricción durante la compactación (Vromans y col., 1988; Velasco, 1996b).



En la tabla 6 se recogen los valores obtenidos para la densidad real, densidad aparente, densidad apelmazada (Ph. Eur. III, 1995), capacidad de sedimentación o velocidad de apelmazamiento ( $V_{10}$ - $V_{500}$ ), índice de Hausner, índice de compresibilidad y ángulo de reposo del principio activo, excipientes y formulaciones.

**Tabla 6. Densidad real, densidad aparente (antes del apelmazamiento), densidad apelmazada y parámetros de medida de flujo indirectos.**

Materiales	Aceclofenaco	Avicel® PH 101	Ac-Di-Sol®	MAO	MB5	MC10
Parámetros						
Densidad Real ( $g/cm^3$ )	1.42 (0.008)	1.543 (0.021)	1.66 (0.019)	1,536 (0,010)	1,681 (0,009)	1,645 (0,009)
Densidad Aparente ( $g/cm^3$ )	0.616 (0.021)	0.322 (0.010)	0.447 (0.015)	0,42 (0,02)	0,44 (0,02)	0,43 (0,00)
Densidad Apelmazada ( $g/cm^3$ )	0.823 (0.013)	0.448 (0.004)	0.612 (0.008)	0,67 (0,01)	0,69 (0,0005)	0,69 (0,0003)
Capacidad Sedimentación ( $cm^3$ )	25.405 (1.912)	53.578 (9.602)	42.807 (6.232)	64,214 (5,440)	54,441 (8,369)	60,696 (0,028)
Índice Hausner	1.209 (0.018)	1.234 (0.042)	1.255 (0.040)	1,426 (0,036)	1,362 (0,061)	1,405 (0,000)
Compresibilidad (%)	17.290 (1.212)	18.920 (2.742)	20.290 (2.571)	30,96 (2,79)	29,74 (2,07)	30,77 (0,00)
Ángulo de Reposo (°)	56.832 (1.587)	53.136 (2.731)	51.784 (0.625)	47.10 (1.41)	45.93 (1.93)	48.3 (1.86)

La adición de estearato magnésico a las mezclas podría justificar la variación observada en la densidad de estas respecto a los componentes aislados, como también han señalado diversos autores (Shah y Mdolozieniec, 1977; Velasco, 1996b), debido a la estructura laminar de este lubricante y a su mecanismo de acción.

En relación al flujo, existen métodos de medida directas e indirectas. El ensayo de velocidad de flujo es una medida directa del flujo, y en general, se considera que ofrece mejor información a cerca de la capacidad de flujo de un material que los métodos indirectos (Parrot, 1989; Doelker, 1993). Sin embargo, cuando llevamos a cabo el ensayo de velocidad de flujo tanto para las formulaciones como para los componentes de éstas, se produjo el bloqueo del orificio de salida de los distintos

embudos utilizados en el ensayo, que si bien imposibilitaron la recogida de datos (Parrot, 1989; Doelker, 1993), nos permiten deducir la falta de flujo libre de todos ellos. Esta falta de datos nos llevó a utilizar, con fines comparativos, los métodos indirectos del ángulo de reposo y los basados en la determinación de los volúmenes aparentes (Parrot, 1989).

Entre los parámetros de medida de flujo indirecto están la capacidad de sedimentación, el índice de Hausner y el porcentaje de compresibilidad. Todos estos parámetros se obtienen a partir de los volúmenes apelmazados  $V_{10}$  y  $V_{500}$ , y permiten hacer una primera apreciación acerca de las propiedades de fluidez de los materiales.

La capacidad de sedimentación se obtiene a partir de la diferencia entre el volumen antes y después del apelmazamiento, y da idea de la velocidad de apelmazamiento. Cuanto menor es la diferencia entre dichos volúmenes, mayor es la velocidad de apelmazamiento, y por tanto mejores son sus propiedades de flujo (Aoki y col., 1967; Schulze, 1968; Traisnel, 1971; Goldberg, 1973; Casahoursat y col., 1977; Guyot, 1978; Mendes, 1980; Delacourte-Thibaut y col., 1982). Por otro lado, Shu-Hui Hsu y col. (1996), sugieren que, para partículas esféricas, los valores del porcentaje de reducción de porosidad del lecho de polvo por golpeteo, aumentan a medida que aumenta la distribución del tamaño de partícula, atribuyendo esto al aumento de la densidad apelmazada, debido a una mayor eficacia de empaquetamiento causada por la localización de las partículas de menor tamaño dentro de los huecos dejados por las partículas de mayor tamaño. Estos cambios pueden favorecer el empaquetamiento de las partículas con una estructura más densa (Muñoz-Ruiz y col., 1992). Así, Lerk (1993), en su trabajo sobre el comportamiento de consolidación y compactación de la lactosa, estudia los perfiles de volumen específico de polvo frente a porcentaje en peso de fracción de finos en mezclas binarias de  $\alpha$ -lactosa monohidrato, observando una disminución del volumen del lecho de polvo, que se corresponde con una disminución de la porosidad del lecho de polvo, es decir, con un aumento de la densidad

apelmazada (packing densities), lo que atribuye al deslizamiento de las partículas de menor tamaño dentro de los espacios formados por las partículas de mayor tamaño.

El índice de Hausner informa acerca de las fricciones interparticulares. Cuanto menor sea la diferencia entre la densidad antes y después del apelmazamiento, menor será el número de espacios vacíos, mejor deslizarán unas partículas sobre otras, dando lugar a un flujo regular que se traducirá en un buen reagrupamiento de las partículas y por tanto en un valor del índice de Hausner próximo a la unidad (Neuman, 1967; Muñoz-Ruiz y col., 1992).

El porcentaje de compresibilidad (% C) es definido por Carr (1965) estableciendo incluso una escala que relaciona este parámetro con las propiedades de fluidez del material, considerando que: 5-15 % excelente; 12-16 % bueno; 18-21 % regular; 23-35 % pobre, y superior a 35 % muy pobre. Por tanto, un porcentaje de compresibilidad alto implica la necesidad de un mayor número de golpes para conseguir un empaquetamiento adecuado de las partículas, o lo que es lo mismo, más cohesivo es el polvo y por tanto peor fluidez.

Nuestros resultados ponen de manifiesto las pobres propiedades de fluidez tanto de los materiales como de sus mezclas, debido a que presentan valores superiores a 20 mL para la capacidad de sedimentación (Guyot, 1978; Delacourte-Thibaut y col., 1982); para el índice de compresibilidad, valores entre 18 y 21 % para los materiales de partida, y entre 23 y 35 % para las formulaciones, indicativos de un flujo regular y pobre respectivamente (Carr, 1970); y mostrar un Índice de Hausner muy alejado de la unidad (Neuman, 1967; Muñoz-Ruiz y col., 1992).

A pesar de ello, si realizamos un análisis comparativo, el aceclofenaco muestra los valores más bajos para los tres índices anteriormente citados, pues aunque presenta el valor de densidad real también más bajo, tiene mayor densidad aparente (0.6) que el resto de los materiales en estudio ( del orden de 0.4), coincidiendo con la idea

propuesta por Vromans y col. (1988), según la cual una disminución de la densidad aparente da lugar a un empeoramiento de las propiedades de fluidez. Además, la forma más regular de sus partículas (circularidad más próxima a la unidad) favorece el deslizamiento de unas partículas sobre otras proporcionando un flujo más uniforme.

Por otro lado, aunque la densidad aparente de los dos excipientes, Avicel® PH 101 y Ac-Di-Sol®, es menor que la correspondiente a las mezclas, observamos contradictoriamente a lo anteriormente expuesto, valores más bajos para los tres parámetros comentados, quizás debido de una parte a que las mezclas poseen una circularidad más alejada de la unidad (del orden de 0.5), y por tanto una forma más irregular de sus partículas (Pesonen y col., 1989a), y de otra, a un menor tamaño de partícula que los componentes aislados (Traisnel 1972, Lantz y Schwartz, 1990), afectando a la mecánica de unión entre partículas y por tanto a sus propiedades de fluidez. Así mismo, y contrariamente a lo propuesto por Vromans y col. (1988), Staniforth (1988) considera que un aumento de la densidad aparente y apelmazada supone una disminución de la porosidad del lecho de polvo, y un mayor contacto entre las partículas del material, pudiendo originar una mayor cohesión, y por tanto, un peor flujo (Velasco, 1996b).

Otro método indirecto para la medida del flujo es el ángulo de reposo. Pilpel (1971) y Carstensen (1973) sugieren que polvos con un ángulo de reposo superior a 40° son cohesivos y podrían dar lugar a problemas durante la compresión. Así mismo, Delattre y col. (1973) consideran que materiales con ángulo de reposo en torno a 40° presentan pobres propiedades de fluidez. Valores del ángulo de reposo entre 25° y 45° son considerados valores normales (Delattre y col., 1973). En general, el intervalo de 40°- 45° es considerado como el límite que diferencia entre polvos con propiedades de flujo pobre y bueno, siendo bueno para aquellos que presentan bajos ángulos de reposo (Neumann, 1967; Carstensen, 1973). En nuestro caso, tanto los componentes (coincidiendo con Parrot (1989) Pesonen y col. (1989a) y Doelker (1993) en los

valores para Avicel® PH 101) como las formulaciones (con valores más bajos, al suavizarse las fricciones interparticulares con la mezcla de los tres componentes), presentan ángulos de reposo superiores a 40°, por lo que se pueden considerar cohesivos y con pobres propiedades de fluidez, mostrando la misma tendencia que los resultados obtenidos a partir de los otros parámetros de medida indirecta de fluidez. Sin embargo, no es el único método al que se debe recurrir para el estudio de la fluidez, ya que se ha de tener en cuenta que éste parámetro sólo es fiable para polvos con partículas de diámetro en torno a los 100 µm (Pilpel, 1971a), además de que los valores de éste parámetro dependen, en gran medida, del método seguido para su obtención (Shukla y col., 1980).

Finalmente cabría señalar, dentro de este estudio de la fluidez, que la adición de Ac-Di-Sol® mejora las propiedades de flujo de la formulación, aunque sólo ligeramente. Así mismo, cabría destacar el hecho de que la formulación con un 5% de disgregante presenta el valor más alto de densidad real y aparente y, consecuentemente, los valores más bajos de capacidad de sedimentación, índice de Hausner, compresibilidad y ángulo de reposo que las otras dos formulaciones ensayadas, con lo que esta formulación es la que presenta mejores propiedades de fluidez si la comparamos con el resto de las formulaciones en estudio.

El **proceso de consolidación** de una formulación es un estudio importante a tener en cuenta, pues permite hacer una primera aproximación sobre su comportamiento bajo compresión. La importancia de este tipo de información radica en que dicho proceso afecta a las características finales de los comprimidos y, por tanto, repercute en los objetivos perseguidos (Stanley-Wood y Abdel Karim, 1983; Çelik y Driscoll, 1993; Rime y Doelker, 1993; Olmo y Ghaly, 1998). La gran variedad de materiales existentes susceptibles de formar parte de la formulación de un comprimido, y la diversidad de sus naturalezas física y química, hacen que cada sistema farmacéutico o formulación actúe de una forma determinada y característica de

ese sistema en particular. Así pues, se hace necesario un estudio de las propiedades mecánicas de la formulación en estudio (Çelik y Driscoll, 1993; Nyström y col., 1993; Williams y McGinity, 1993). Por otro lado, el comportamiento de una mezcla de polvo, con frecuencia no puede preverse a partir de las propiedades de compactación de los materiales de origen, pues pueden darse numerosas interacciones entre ellos durante el proceso de densificación (Vromans y Lerk, 1988).

Nyström y col. (1993) consideran dos factores como los elementos principales a tener en cuenta a la hora de justificar el comportamiento de los polvos frente a la compactación, y son el mecanismo de unión predominante y el área superficial realmente disponible para la formación de estas uniones, considerando importante el estudio de los mecanismos de reducción de volumen bien por deformación elástica, plástica y/o por fragmentación.

La compactación o consolidación consiste en un proceso de densificación o compresión que implica una disminución del volumen ocupado por un material para hacerlo más firme, y por tanto, un aumento de la resistencia mecánica como consecuencia de la interacción entre partículas.

Las fuerzas de unión no específicas, (adhesivas y cohesivas) entre partículas adyacentes parece ser uno de los mecanismos principales de formación de enlaces en un lecho de polvo durante la compresión (Führer, 1977; Hiestand y Smith, 1984), siendo esto especialmente cierto en el caso de diluyentes como la celulosa microcristalina, almidones modificados y lactosas (Nyström y col., 1993). Estas fuerzas no específicas son débiles, por lo que será necesario que el área de contacto entre las partículas, después de la compresión, sea muy grande para la obtención de un compacto con una dureza aceptable (Führer, 1977). Así pues, la tendencia de un material a sufrir deformación plástica es esencial en la formación de comprimidos

resistentes (Cole y col., 1975; David y Augsburger, 1977; Führer, 1977; Hienstad y col., 1977; Pesonen y Paronen, 1990a).

Varios autores han distinguido varias etapas durante la compresión de una mezcla de polvo dentro de la cámara (Cooper y Eaton, 1962; Huffine y Bonilla, 1962; Heckel 1961a, 1961b; Paronen y Juslin, 1983b; Duberg y Nyström, 1986): llenado y reordenamiento de las partículas en el interior de la cámara, deformación elástica, deformación plástica y fragmentación de las partículas, pudiendo darse varias etapas de forma simultánea (Train, 1956; York, 1978; Paronen y Juslin, 1983b; Duberg y Nyström, 1986). Duberg y Nyström (1986) proponen una teoría acerca de la reducción del volumen de un polvo hasta formar un comprimido, según la cual las partículas de polvo forman agregados de partículas primarias altamente porosos. Estas partículas secundarias podrían sufrir, durante la fase inicial de compresión, una fragmentación con una leve deformación plástica. Después, con el aumento de la presión estas partículas podrían sufrir una deformación elástica, plástica o fragmentación (Pesonen y Paronen, 1990b). Según Raatikainenn (2000), la reducción del volumen de una mezcla de polvo hasta formar un comprimido, comienza típicamente con una deformación elástica y continúa con una deformación permanente. Si el volumen de reducción del lecho de polvo no alcanza el límite de deformación (yielding point), no llegan a formarse las uniones entre partículas, produciéndose una deformación elástica. Pero si se alcanza el límite de deformación, la deformación se hace permanente, y dependiendo de la naturaleza del material se producirá fragmentación, deformación plástica o viscoelástica. Así, según Van Veen y col (2000) la formación de un comprimido es el resultado de la densificación, unión partícula-partícula y relajación durante y después del proceso de compresión.

El comportamiento bajo consolidación de los excipientes (Vromans y col., 1986) viene determinado por las características de los materiales, como son el tamaño (Fell y Newton, 1971; Hersey y col., 1973; Duberg y Nyström, 1986; Ragnarsson y

Sjögren, 1985; Riepma y col., 1990; Van der Voort Maarshalk y Bolhuis, 1998; Van Veen y col., 2000) y distribución del tamaño de partícula y la forma de las partículas (Paronen y Juslin, 1983b), el grado de hidratación (Angberg y col., 1991; Shukla y Price, 1991) y en un alto grado por su estructura cristalina (Pesonen y Paronen, 1990a; Muñoz-Ruiz y col., 1993d; Velasco, 1996b; Tomozawa y col., 1998). Mientras que las formas cristalinas se fragmentan antes o más fácilmente que se deforman, por el contrario las formas amorfas se deforman con facilidad. Así numerosos autores (Lerk y col., 1977; Jarosz y Parrott, 1984; Johansson, 1985; Van Kamp y col., 1986a; Vromans y col., 1986; Bolhuis y col., 1987; Wikberg y Alderborn, 1991; Desai y col., 1993) establecen comportamientos similares.

Diversos autores han propuesto distintas ecuaciones como son la ecuación de Cooper y Eaton (Cooper y Eaton, 1962), la ecuación de Kawakita o la ecuación de Bals'Hin (Humbert-Droz, 1982), en un intento de explicar el comportamiento de los materiales pulverulentos bajo compresión. La mayoría de estas ecuaciones describen la relación entre densidad relativa o porosidad del compacto y la presión ejercida. Una de las más aceptadas es la ecuación propuesta por Heckel para el tratamiento de los datos de porosidad-presión (Humbert-Droz y col., 1982; Duberg y Nyström, 1986; Paronen, 1986; Ilkkla y Paronen, 1993; Doelker, 1994), convirtiéndose en un método estandar en la descripción del comportamiento de densificación de los materiales bajo compresión (Raatikainen, 2000), a pesar de sus limitaciones: bajas y muy altas presiones (Hersey y Rees, 1971; Roberts y Rowe, 1985, 1987), tamaño (York, 1979) y la fricción con las paredes de la cámara (Ragnarsson y Sögren, 1985), efecto del tamaño de partícula (Rue y Rees, 1978), exactitud en la determinación de la densidad real (Pedersen y Kristensen, 1994; Vachon y Chulia, 1999; Krumme y col., 2000) y el peso del polvo (Gabaude y col., 1999), y curvatura de la gráfica porosidad-presión (Duberg y Nyström, 1982).



La ecuación desarrollada por Heckel considera el proceso de compactación como una reacción química de primer orden, donde los poros son el reactivo y la densificación, a costa de la disminución de la porosidad, es el producto (Heckel, 1961a, 1961b), describiendo la cinética del proceso mediante una proporcionalidad entre el cambio en la densidad con la presión y la fracción porosa.

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A$$

donde D es la densidad relativa; (1-D) es la fracción de poro; P es la presión; A representa el grado de empaquetamiento alcanzado a bajas presiones, debido al llenado de la cámara y al movimiento de las partículas individuales antes de que los enlaces interparticulares sean apreciables; K es una constante de proporcionalidad que se corresponde con la pendiente de la región lineal, siendo una medida de la capacidad de formar un compacto por deformación, puesto que su inversa es la denominada "yield pressure" (Py) o presión media de deformación (Heckel, 1961b; Hersey y Rees, 1971; Paronen y Juslin, 1983b; Udeala y Chukwu, 1989). Así pues, variando la porosidad del comprimido, y por tanto su densidad relativa, mediante la aplicación de distintas fuerzas de compresión, se obtienen los gráficos de Heckel, a partir de los cuales se obtienen los valores de la presión media de deformación (Py) para los distintos materiales (Udeala y Chukwu, 1989). Bajos valores de Py pueden indicar intenso flujo plástico, mientras que altos valores de éste con frecuencia indican densificación principalmente por fragmentación (York y Pilpel, 1973; Udeala y Chukwu, 1989).

La ecuación de Heckel representa un proceso de tres etapas no secuenciales: densificación por llenado de la cámara, densificación por movimiento de las partículas individuales y reordenación, densificación por deformación de las partículas cuando los enlaces interparticulares son apreciables. Así pues A puede considerarse como resultado de la suma de la densidad aparente del polvo ( $\ln 1/(1-D_0)$ ), es decir la

densidad relativa de precompresión (cuando la presión es igual a cero), y de la densificación por reordenación de las partículas primarias y fragmentadas a baja presión antes de la formación de enlaces interparticulares (B).

$$A = B + Ln \frac{1}{1 - D_0}$$

De esta ecuación resulta la siguiente expresión para las densidades relativas:

$$D_A = D_B + D_0$$

Estos parámetros pueden relacionarse con cada uno de los estadios del proceso de densificación, así:

- $D_0$  describe la fase de llenado de la matriz, y depende de la geometría del polvo.
- $D_A$  describe la densificación debida al llenado de la matriz y la reordenación de las partículas. En teoría, la densificación por deformación (elástica, plástica o por fragmentación) comienza cuando el proceso de densificación supera el estado de densificación relativa representada por  $D_A$ . Valores altos de  $D_A$  pueden ser debidos a un aumento del reordenamiento inducido por una fragmentación parcial de las partículas muy al comienzo del proceso de compresión (Raatikainen, 2000). Sin embargo, Roberts y Rowe (1986) concluyen que el valor de  $D_A$  no muestra ninguna tendencia evidente ya que no se relaciona con ninguna propiedad física fundamental.
- $D_B$  representa la densificación obtenida debida al reordenamiento particular y fragmentación de las partículas (York, 1979), y se obtiene de la diferencia  $D_A - D_0$ . No obstante,  $D_B$  depende del punto teórico de

densificación al cual comienzan las deformaciones de las partículas. La forma de las partículas influye igualmente en este valor, siendo las partículas más regulares las que muestran menores valores de  $D_B$  (York, 1978). Bajos valores de éste son típicos de materiales laxos que sufren fácilmente deformación plástica (Doelker, 1988; Nyström y col., 1993).

En general,  $D_A$ ,  $D_0$  y  $D_B$  dependen en gran medida de la forma de las partículas (Shu-Hui Hsu y col., 1996; Raatikainen, 2000). Un aumento en la irregularidad de las partículas, menos esfericidad, se traduce en un empaquetamiento menos denso con más espacios para reordenar (Raatikainen, 2000).

Cuando se representa esta ecuación se observa una falta de linealidad, que en los primeros estadios del proceso de compactación, a bajas presiones, puede ser atribuida a una reordenación del polvo y al comportamiento de éste como partículas individuales y no como una masa coherente. El paso de la no linealidad a la linealidad se corresponde con la mínima presión necesaria para formar un compacto coherente.

Existen dos métodos para la obtención de información sobre el mecanismo de compactación de un sólido pulverulento a partir de la aplicación de la ecuación propuesta por Heckel. El método en continuo o en el interior de la cámara (tablet-in-die-method) (Rees y Rue, 1978a; Humbert-Droz y col., 1982; Paronen, 1986; Danjo y col., 1989; Yu y col., 1989), en el cual la presión aplicada y la fracción de empaquetamiento se determinan a partir de distintos puntos durante un ciclo de compresión; y el método discontinuo, a presión cero (ejected tablet method), en el que se utilizan las presiones máximas aplicadas y las dimensiones del comprimido tras la eyección (Fell y Newton, 1971). La combinación de ambos métodos puede aportar también información acerca del proceso de densificación (Hersey y Rees, 1973, Paronen y Juslin, 1983b; Paronen, 1986); de forma que la tendencia de los materiales a la deformación total, plástica y elástica, vendrá dada por  $K_d$  o presión media de

deformación total (elástica y plástica), y que se obtiene a partir del recíproco de la pendiente de la parte ascendente de la curva en el método continuo. La tendencia a la deformación plástica vendrá dada por la  $K_p$  o presión media de deformación plástica, y que se obtiene a partir de la inversa de la pendiente de la gráfica obtenida aplicando el método discontinuo (Fell y Newton, 1971). La presión media de deformación elástica total o  $K_{et}$  (Paronen y Juslin, 1983b; Paronen, 1987) muestra la tendencia de un material a la deformación elástica total, y se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$K_{et} = \frac{1}{K_d} - \frac{1}{K_p}$$

A porosidad teórica cero, la transmisión de las fuerzas es mayor debido a que el lecho de polvo se comporta como un sólido y se hace independiente de la densidad del material (Velasco, 1996b).

En la tabla 7 se recogen los resultados derivados de la aplicación de los métodos de Heckel en continuo (en el interior de la cámara de compresión) y en discontinuo, a presión cero (24 h después de la eyección) y de la combinación de ambos métodos, a los datos obtenidos experimentalmente.

En relación con los procesos de densificación ( $D_0$ ,  $D_A$  y  $D_B$ ), puede observarse una disminución de la tendencia a la deformación plástica de las formulaciones a medida que aumenta la concentración de disgregante. Los procesos de llenado de la cámara y de reordenamiento dependen del tamaño medio de partícula y de su distribución, y de la forma de éstas (Paronen y Juslin, 1983b; Doelker, 1988).

**Tabla 7. Parámetros relativos al proceso de densificación obtenidos a partir de las gráficas de Heckel para las distintas formulaciones.**

Formulaciones			
Parámetros	MAO	MB5	MC10
$D_a$	0,495 (0,008)	0,480 (0,010)	0,489 (0,005)
$D_o$	0,163 (0,001)	0,142 (0,001)	0,146 (0,001)
$D_b$	0,332 (0,008)	0,338 (0,010)	0,343 (0,005)
$K_d$ (MPa)	23,86 (0,75)	78,25 (9,58)	110,36 (8,79)
$K_p$	150,25	175,72	180,57
$K_{et}$	28,36	54,98	104,71

A pesar de que este último factor fue similar para todas las formulaciones en estudio (ver Tabla 5), la forma irregular de las partículas tiende a aumentar el valor de  $D_B$  (Heckel, 1961b; York, 1978; Paronen y Juslin, 1983b; Shu-Hui Hsu y col., 1996), pues un aumento de la irregularidad (menor esfericidad) se traduce en un polvo menos denso con mayor número de espacios que favorecerán una mayor reordenación de las partículas dentro de la matriz (Raatikainen, 2000). Por otro lado, las formulaciones con mayor cantidad de disgregante poseen una distribución del tamaño de partícula más amplia (Tabla 5). Según Paronen y Juslin (1983b), Pospech y Schneider (1989) y Monedero y col. (1994), una mayor distribución del tamaño de partícula contrarresta el

efecto que sobre  $D_B$  tendría un mayor tamaño de partícula, comportándose como si el tamaño medio de partícula fuera mucho menor de lo que es en realidad, tendiendo así a incrementar los valores de  $D_B$  (Fell y Newton, 1971; York, 1978; Paronen y Juslin, 1983b). Todo esto correlaciona bien con el aumento en la tendencia a la fragmentación de las formulaciones conforme aumenta el porcentaje de disgregante. Los valores de  $D_0$  siguen un orden opuesto a los valores de  $D_B$  debido a que la fase de reordenación de las partículas es más extensa para aquellos materiales con una densificación menor debido al llenado de la matriz (Paronen y Juslin, 1983b). En general, conforme disminuye el tamaño de partícula,  $D_B$  aumenta (Fell y Newton 1971; York, 1978; Paronen y Juslin, 1983b; Monedero y col., 1994); sin embargo, Heckel (1961b) ha observado una disminución de  $D_B$  a medida que disminuye el tamaño de partícula, atribuyéndolo a un aumento del número de contactos interparticulares. Algo similar puede apreciarse que ocurre a todas las formulaciones en estudio.

Valores bajos de  $K_p$  son indicativos de comportamiento plástico (Heckel, 1961b; Paronen y Juslin, 1983b). De menor a mayor, la secuencia de valores de  $K_p$  para las distintas formulaciones es MA0, MB5 y MC10, produciéndose una disminución de la deformación plástica a medida que aumenta la proporción de disgregante. Los datos de  $K_p$  concuerdan con los resultados obtenidos para  $D_B$ , mostrando ambos un mismo comportamiento de los materiales en el proceso de compactación. Se observa que  $K_p$  y  $K_d$  muestran la misma tendencia, aunque los valores para la presión de deformación obtenidos por el método continuo ( $K_d$ ) fueron menores que los calculados a partir del método discontinuo ( $K_p$ ) (Fell y Newton, 1971; Marshall y col., 1993; Monedero y col., 1994); debido a que  $K_d$  no tiene en cuenta la expansión, es decir, la recuperación elástica que sufre el comprimido tras la eyección (Paronen, 1983, 1986; Marshall y col., 1993; Monedero y col., 1994).  $K_d$  muestra la misma tendencia que  $K_p$  y  $D_B$ , indicando una disminución de la deformación elástica conforme aumenta el porcentaje de disgregante. Según Raatikainen (2000) un material que sufre una mayor fragmentación tiende a mostrar una menor recuperación elástica;

de igual modo, una mayor interacción entre las partículas durante la reducción de volumen está relacionada con una menor recuperación elástica rápida del comprimido (dentro de la cámara de compresión).

El aumento de  $K_p$  y  $D_B$  junto con una disminución de  $D_0$  conforme aumenta el contenido de Ac-Di-Sol<sup>®</sup> concuerda con los datos de distribución del tamaño de partícula de las formulaciones en estudio (Paronen y Juslin, 1983b; Pospech y Schneider, 1989), con la irregularidad de forma de las partículas (Heckel, 1961b; York, 1978; Paronen y Juslin, 1983b) y con el aumento del tamaño de partícula (Hersey y col., 1973; Mckenna y McCafferty, 1982; Alderborn y Nystrom, 1985; Muñoz-Ruiz y col. 1993c). Altos valores de  $K_p$  y  $D_B$ , indicando mayor tendencia a la fragmentación y menor deformación plástica, concuerdan con los valores de  $K_{et}$  para las diferentes mezclas.

Todos los resultados del estudio del comportamiento frente a la compresión de nuestras formulaciones, no han constituido, sin embargo, una gran sorpresa al concordar plenamente con lo que cabría esperar de una sustitución del diluyente Avicel<sup>®</sup> PH 101 por el disgregante Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, del cual nuestro grupo de investigación había puesto ya de manifiesto (Muñoz N., 1996) sus elevados valores de  $D_B$  (0.222) y  $P_y$  (125.48) frente a los ya conocidos bajos valores para esta celulosa microcristalina.

Las propiedades mecánicas de un material juegan un importante papel en el proceso de compactación de un polvo (Çelik y Driscoll, 1993; Doelker, 1993; Nyström y col., 1993; Williams y McGinity, 1993), pues influyen en el área de contacto real entre partículas y su poder de cohesión, por lo que el estudio de dicho proceso es un punto importante dentro del diseño de una formulación para la obtención de comprimidos con unas características apropiadas (Çelik y Driscoll, 1993).

Las máquinas de comprimir instrumentadas han sido ampliamente utilizadas para investigar el comportamiento de densificación de numerosos sólidos

pulverulentos empleados en la industria farmacéutica (Higuchi y col., 1954; Shotton y col., 1963; de Blaey y Polderman, 1971; Martínez-Pacheco y col., 1985; Çelik y Marshall, 1989; Muñoz-Ruiz, 1992; Vogel y Schmidt, 1993), así como medio de control de la formulación y elaboración de los comprimidos, permitiendo racionalizar aún más dicho proceso de elaboración, al tiempo que controlar la calidad del producto final (Doelker, 1978; Muñoz-Ruiz, 1992; Ketolainen, 1995).

Del mismo modo, la cantidad de energía mecánica involucrada en el proceso de compresión también ha sido determinada mediante el uso de la máquina de comprimir instrumentada (Ketolainen, 1993), gracias a la monitorización del movimiento de los punzones y fuerzas aplicadas (de Blaey y Polderman, 1970; Juslin y Järvinen, 1971). Así, obteniendo las curvas fuerza-desplazamiento, es posible distinguir la energía requerida en las distintas fases de la compresión, la expansión del comprimido en la cámara y la eyección de éste (de Blaey y Polderman, 1970; Juslin y Järvinen, 1971) mediante el cálculo del trabajo implicado en cada una de las etapas del proceso de compresión (Ragnarsson y Sjogren, 1983). En este estudio los valores de trabajo fueron determinados a partir de los datos fuerza-desplazamiento (de Blaey y Polderman, 1970; 1971), distinguiendo entre el trabajo de compresión (trabajo empleado sobre el lecho de polvo por el punzón superior), que describe la cantidad total de energía mecánica necesaria para comprimir un polvo laxo, dando lugar a un comprimido (Ketolainen y col., 1993); el trabajo de expansión (el trabajo desarrollado por el punzón superior y empleado en la expansión del comprimido); el trabajo de fricción (el trabajo usado para superar la fricción con las paredes de la cámara), y el trabajo neto aparente (cantidad de trabajo utilizado en la obtención del comprimido) (Ketolainen, 1993). Además la relación entre fuerzas aplicadas y propiedades de los comprimidos, también proporciona una interesante información sobre las características de los materiales en estudio (Krycer y col., 1982a; Krycer y col., 1982b).



Los parámetros de compresión para las diferentes formulaciones aparecen recogidos en la Tabla 8, en la cual puede observarse que, tanto la presión aplicada como el contenido de disgregante, afectan a todos los parámetros de compresión.

El coeficiente de lubricación es uno de los parámetros más utilizados para el estudio de la fricción, durante el proceso de compresión, de un lecho de polvo con las paredes de la cámara de compresión y los punzones, y de las partículas entre sí. Una de las expresiones que definen este parámetro (Higuchi, 1954; Nelson y col., 1954; Hölzer y Sjören, 1981) es la siguiente:

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

donde  $F_I$  y  $F_S$  son la fuerza máxima del punzón inferior y la fuerza máxima del punzón superior respectivamente.

Este parámetro indica la fracción de fuerza ejercida por el punzón superior que es transmitida al punzón inferior (Nelson y col., 1954), basándose en que parte de la presión o fuerza ejercida se pierde por el rozamiento con las paredes de la matriz y con las superficies interparticulares. De forma que la fricción que se produce durante el proceso de compresión será tanto menor cuanto más próximo a la unidad esté el valor del coeficiente de lubricación, o lo que es lo mismo, un aumento del valor de  $R$  está relacionado con una mejora de la fricción (disminuye la fricción, mejorando así la transmisión de fuerzas) y con una mayor eficacia del lubricante.

Sin embargo, este parámetro, así definido, posee una limitación: corresponde sólo al momento de máxima fuerza (Polderman y De Blaey, 1971). Por ello, la expresión más aceptada para la relación entre la transmisión de fuerzas y la fuerza aplicada sobre un lecho de polvo, es la que deriva de la ecuación de Unckel (Unckel, 1945) (Sadjady y col., 1993).

**Tabla 8. Parámetros de compresión más representativos obtenidos a partir del estudio de los ciclos de compresión con ayuda de una máquina de comprimir excéntrica instrumentada: Coeficiente de lubricación (R); Fuerza de eyección; Trabajo del punzón superior ( $W_s$ ); Trabajo de fricción ( $W_{FRIC}$ ); Trabajo de Expansión ( $W_{EXP}$ ); Trabajo neto aparente ( $W_{NA}$ ); Recuperación elástica (RE) y Porcentaje de plasticidad (% PI)**

Lote	MA0					MB5					MC10				
	50	100	150	200	250	50	100	150	200	250	50	100	150	200	250
Presión															
Coeficiente Lubricación (R)	0,954 (0,006)	0,955 (0,008)	0,960 (0,004)	0,953 (0,010)	0,954 (0,009)	0,886 (0,009)	0,955 (0,011)	0,938 (0,003)	0,946 (0,007)	0,937 (0,005)	0,893 (0,006)	0,913 (0,011)	0,939 (0,006)	0,950 (0,008)	0,960 (0,005)
Fuerza Eyección (N)	86,948 (9,896)	85,808 (38,21)	217,83 (16,10)	53,338 (64,00)	0,000 (0,000)	87,482 (18,05)	0,000 (0,00)	0,000 (0,00)	0,000 (0,00)	0,000 (0,00)	46,806 (7,13)	73,551 (16,49)	101,41 (1,78)	15,602 (24,96)	42,348 (20,50)
Trabajo Punzón Superior ( $W_s$ )	2.240 (0.098)	3.933 (0.117)	4.875 (0.120)	6.794 (0.232)	8.358 (0.478)	3.073 (0.079)	3.773 (0.192)	5.554 (0.100)	7.215 (0.240)	8.192 (0.359)	2.753 (0.082)	3.714 (0.155)	5.532 (0.166)	6.676 (0.288)	8.576 (0.725)
Trabajo Fricción ( $W_{FRIC}$ )	0.003 (0.015)	0.020 (0.019)	0.036 (0.032)	0.068 (0.062)	0.169 (0.073)	0.131 (0.014)	0.132 (0.013)	0.247 (0.016)	0.254 (0.046)	0.370 (0.028)	0.2416 (0.010)	0.259 (0.043)	0.320 (0.038)	0.360 (0.051)	0.417 (0.041)
Trabajo Expansión ( $W_{EXP}$ )	0.210 (0.056)	0.823 (0.097)	0.860 (0.093)	2.466 (0.182)	3.664 (0.373)	0.134 (0.036)	0.663 (0.126)	1.862 (0.023)	2.814 (0.243)	3.445 (0.346)	0.208 (0.038)	0.227 (0.162)	0.902 (0.162)	1.933 (0.246)	3.104 (0.496)
Trabajo Neto Aparente ( $W_{NA}$ )	2,117 (0,151)	3,090 (0,036)	3,979 (0,08)	4,261 (0,12)	4,525 (0,10)	2,609 (0,07)	2,978 (0,10)	3,445 (0,08)	4,147 (0,12)	4,507 (0,17)	2,273 (0,06)	3,228 (0,07)	4,309 (0,06)	4,384 (0,11)	5,056 (0,42)
Recuperación Elástica (ER)	0,507 (0,000)	0,392 (0,000)	0,157 (0,046)	0,309 (0,000)	0,287 (0,000)	0,597 (0,000)	0,400 (0,000)	0,319 (0,000)	0,384 (0,000)	0,304 (0,000)	0,608 (0,000)	0,417 (0,000)	0,343 (0,000)	0,319 (0,000)	0,311 (0,000)
Plasticidad (% PI)	90,67 (1,91)	79,02 (1,36)	73,59 (1,62)	63,37 (1,32)	55,33 (2,12)	95,14 (0,85)	81,84 (2,36)	64,91 (0,78)	59,60 (2,07)	57,82 (2,51)	91,62 (1,10)	93,53 (3,66)	82,73 (2,08)	69,48 (2,20)	62,03 (3,44)

De acuerdo con esta ecuación, la transmisión de la fuerza disminuye exponencialmente con la distancia entre punzones (Muñoz-Ruiz y col., 1997), permitiendo justificar el aumento del coeficiente de lubricación con la presión (Fessi y col., 1986), pues un aumento de la presión supone una disminución de la distancia mínima entre punzones, por lo que se favorece la transmisión de fuerzas, obteniéndose además un lecho de polvo más sólido, que también contribuye a mejorar dicha transmisión (Muñoz, 1996; Velasco, 1996b). Este parámetro no sólo depende de la presión aplicada, sino también de las dimensiones del comprimido (Hölzer y Sjören, 1977, 1978; Fessi y col., 1986; Sadjady y col., 1993), de manera que disminuye su valor al aumentar el espesor, de acuerdo con la ecuación de Unckel (Unckel, 1945).

Los resultados obtenidos para el coeficiente de lubricación (R) muestran que todas las formulaciones se aproximan a los requisitos propuestos por Bolhuis y Lerk (1973) ( $>0.9$ ), indicando que existe poca fricción (aceptable) de las partículas del polvo con las paredes de la cámara de compresión durante la elaboración de los comprimidos (Avila, 2001). Esto es especialmente cierto en el caso de la formulación que no contiene disgregante, pues si comparamos el valor que toma el coeficiente de lubricación para dicha formulación con las que contienen Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, los valores de dicho parámetro para estas últimas son más bajos. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Muñoz (1996), al señalar que el efecto más significativo sobre las propiedades de fricción en mezclas con Ac-Di-Sol<sup>®</sup> como disgregante, es la concentración de éste, resultando una curva de tipo parabólica en función de la concentración. Otros autores atribuyen este comportamiento a cierto efecto lubricante que se le ha imputado a las partículas de Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, las cuales actuarían rodeando a las partículas de los distintos componentes de la formulación (Ferrero, 1995; Muñoz, 1996). Además, si se observan los valores para el trabajo de fricción, éstos son mucho mayores en el caso de las formulaciones con disgregante, lo cual concuerda con lo anteriormente expuesto acerca de R, así como con el comportamiento frente a la

compresión de las distintas mezclas si tenemos en cuenta el valor de  $D_B$  y de  $K_P$ , pues estas formulaciones presentan mayor tendencia al reordenamiento y a la fragmentación y por tanto, más probabilidad de que se produzca una mayor fricción durante la compresión de éstas.

Con respecto a la presión, también podemos apreciar, a partir de los resultados que aparecen en la Tabla 8, que mientras para la formulación sin disgregante el coeficiente de lubricación parece ser independiente de la presión, en las mezclas que lo contienen éste depende de la fuerza aplicada, observándose que para la formulación con mayor contenido en disgregante (MC10), R muestra mayor dependencia de la presión de compresión, mejorando así la fuerza de transmisión con la presión, de acuerdo con la ecuación de Unckel (Unckel, 1945). Esto puede ser debido a que a medida que aumenta la presión, se va alcanzando un mayor grado de empaquetamiento, y la cantidad de material susceptible de sufrir fragmentación va disminuyendo también. Por otro lado, la fragmentación daría lugar a un mayor número de partículas de menor tamaño de Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, ya que según Duberg y Nyström (1982) y Alderborn y col. (1985), el mecanismo de fragmentación se define como la división de una partícula en un número de partículas discretas más pequeñas. Esto podría traducirse en un aumento de la actividad lubricante atribuida a este disgregante, lo cual conllevaría a una disminución de la fricción y por tanto un aumento de R con la presión.

Así mismo, los resultados muestran que, a bajas presiones, R es mucho menor para las formulaciones con disgregante, con lo que las diferencias, en cuanto a fricción se refiere, parecen detectarse más fácilmente en el intervalo de bajas presiones, quizás debido a que aún se pueden manifestar fricciones por reordenación de las partículas, pues todavía no se ha alcanzado el empaquetamiento total del lecho de polvo, y a la fragmentación que aparece en las primeras fases del proceso de compresión ( $D_B$ ). Esto concuerda con los valores de  $D_B$  para las formulaciones (que siguen la secuencia:

$A < B < C$ ), pues un mayor valor de éste supone un mayor reordenamiento y fragmentación inicial que darían lugar a una mayor fricción entre partículas. Además, diversos autores señalan que un mayor tamaño de partícula favorece que se produzca fragmentación de las partículas del polvo (Hersey y col., 1973; Mckenna y McCafferty, 1982; Alderborn y Nyström, 1985). La secuencia seguida por el tamaño de partícula coincide con la de  $D_B$ , lo que concuerda con el comportamiento de las formulaciones frente al coeficiente de lubricación si se tiene en cuenta la presión ejercida sobre el sistema. Otro hecho que puede apoyar esto último, es que la densificación (espesor) de las formulaciones con disgregante aumentó en el rango de presiones de 50 a 150 MPa, haciéndose prácticamente constante a partir de los 150 MPa.

Si consideramos la variación de  $R$  con la concentración de disgregante, las diferencias observadas pueden sugerir de nuevo la posibilidad de que se desarrolle una importante interacción partícula-partícula cuando el disgregante es añadido a la formulación, pues según Seikh-Salem y Fell, (1981) y Vromans y Lerk, (1988), mezclas con distintos tipos de excipientes favorecen las interacciones interparticulares modificando la naturaleza de las partículas expuestas a la fricción con las paredes de la cámara y los punzones. Esta interacción da lugar a un comportamiento frente a la fricción distinto para las formulaciones con Ac-Di-Sol<sup>®</sup> (Velasco y col., 1994), pues mientras que para la formulación sin disgregante  $R$  parece ser independiente de la presión, la presencia de disgregante origina una mayor dependencia del coeficiente de lubricación con la distancia entre punzones, mejorando así la fuerza de transmisión con la presión ejercida, principalmente en el caso de la formulación con mayor contenido de disgregante (MC10).

El trabajo neto aparente viene definido como el trabajo desarrollado por el punzón superior excluyendo el trabajo de fricción y el de expansión, es decir, como la diferencia entre el trabajo ejercido por el punzón superior y el transmitido al punzón inferior, siendo indicativo de la energía requerida para la elaboración del comprimido

(Ragnarsson y Sjögren, 1983). Además según estos autores, el trabajo neto es uno de los parámetros más adecuados para detectar variaciones de las características de compresión, presentando una alta sensibilidad para las propiedades intra e interparticulares, buena reproducibilidad y baja dependencia de las condiciones de la pared de la cámara de compresión (Velasco, 1996b).

Se han desarrollado un buen número de expresiones para el cálculo del trabajo neto aparente, en este caso utilizaremos la siguiente fórmula (Doelker, 1978):

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

donde  $W_S$  es el trabajo realizado por el punzón superior,  $W_{EXP}$  es el trabajo de expansión y  $W_{FRIC}$  es el trabajo de fricción.

Normalmente se produce un aumento del trabajo neto aparente con el aumento de la presión (Ferrero, 1995; Avila, 2001), lo cual se traduce en la necesidad de desarrollar mayor trabajo para la obtención del comprimido. Por otro lado, cuanto menor es la expansión y menor la fricción, mayor es el trabajo neto aparente (Velasco, 1996b).

Una disminución del trabajo neto aparente podría deberse a una mayor interacción entre partículas, a un aumento de las propiedades elásticas (recuperación elástica y trabajo de expansión) y/o a una alteración de su deformación (Velasco, 1996b) para la adición de estearato magnésico al cloruro sódico, almidón STA<sup>®</sup> RX y Encompress<sup>®</sup>. Además, el trabajo neto aparente puede verse significativamente afectado por cambios en la superficie de las partículas, al afectar a la fricción (Velasco, 1996b). Por otro lado, una baja densidad aparente produce una mayor contribución en el reajuste de partículas y por consiguiente una mayor fricción durante la compactación (Vromans y col., 1988; Velasco, 1996b). Así mismo, altos valores de  $D_B$  implican un

intenso reordenamiento junto con una fragmentación inicial de las partículas, que supondrían también un aumento de dicha fricción (Vromans y col., 1988).

En la tabla 8 se aprecia cómo el trabajo neto aparente,  $W_{NA}$ , muestra un aumento de su valor con la presión aplicada, al igual que ocurre con el trabajo ejercido por el punzón superior ( $W_S$ ). Este comportamiento ha sido encontrado también para distintas maltodextrinas en un trabajo llevado a cabo por Velasco (1996b) y, por Avila (2001) para mezclas con Aceclofenaco y Avicel® PH 101. El valor de este parámetro, como en el caso de R, fue mayor para la formulación con 10 % de Ac-Di-Sol®, lo cual podría atribuirse a que, a pesar de que presenta el valor más bajo para el trabajo del punzón superior, también muestra el trabajo de expansión más bajo que el resto de las formulaciones (lo cual concuerda con su mayor valor de  $K_{ct}$ ), y aunque posea el valor más alto para el trabajo de fricción, dicho trabajo toma valores mucho más bajos en comparación con los otros trabajos (trabajo del punzón superior, e incluso que el de expansión). Si se tiene en cuenta que, según Velasco (1996b), en general, el trabajo de expansión y la fricción deben ser bajos para que la energía suministrada sea utilizada fundamentalmente en la formación del compacto, junto con lo expuesto anteriormente, esto induciría a pensar que a pesar de presentar el mayor  $W_{NA}$ , requiriendo por tanto, mayor energía para la obtención de un comprimido, también es la formulación que mejor aprovecha la energía suministrada por el punzón superior para la obtención del comprimido en sí.

El mayor trabajo de fricción puede ser originado por una mayor fricción entre partículas y con las paredes de la cámara debido a que es la formulación que mayor reordenación y fragmentación experimenta durante el proceso de compactación, pues tiene el mayor tamaño de partícula (un mayor tamaño de partícula favorece la tendencia a la fragmentación (Hersey y col., 1973; McKenna y McCafferty, 1982; Aderborn y Nyström, 1985), mayor  $D_B$  y mayor  $K_P$ ). Otra posible explicación puede ser que el porcentaje de Avicel® PH 101 en su formulación es menor que el del resto de las

formulaciones, existiendo una mayor proporción de otro componente que impide la formación de enlaces tan potentes y tan fácilmente obtenibles como son los enlaces de hidrógeno entre las partículas de celulosa microcristalina (Paronen y Juslin, 1983a; Bandugu y Pilpel, 1984; Ferrero y col., 1997; Landín, 1991), pues la deformación plástica de las partículas celulósicas permite la formación de uniones de hidrógeno entre las mismas (Lamberson, 1976; Landín, 1991). Por otro lado, la acción lubricante que se le atribuye al Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, quizás pueda justificar también los altos valores del  $W_{NA}$  para la formulación C, pues una sustancia que actúa como lubricante disminuye la fricción entre partículas pero, también puede disminuir las propiedades de unión interparticulares (Ragnarsson y Sjögren, 1985; Bolhuis y col., 1987; Landín, 1991; Velasco, 1996b) e, inherentemente, es menos cohesivo que los otros materiales (Velasco, 1996b), siendo necesario un trabajo mayor para la obtención del comprimido. Esto también puede explicarse si se tiene en cuenta que el mecanismo de fragmentación ocurre a mayor presión de compresión que el de deformación plástica (Hiestand, 1991; Hiestand y Smith, 1991), siendo la formulación C la que experimenta mayor tendencia a fragmentar.

La formulación con 5 % de disgregante es la que menor  $W_{NA}$  muestra, por lo que en principio, podría suponerse que sería la que menor trabajo requeriría para la elaboración del comprimido; sin embargo, el estudio de los trabajos de fricción y de expansión, junto con el trabajo del punzón superior, podría llevar a pensar en un peor aprovechamiento de la energía por parte de la formulación B, lo que estaría en consonancia con su valor para el coeficiente de lubricación ( $R$  más bajo que el resto de las formulaciones), pues posee los valores más altos para el trabajo desarrollado por el punzón superior pero también valores intermedios tanto para el trabajo de expansión como para el trabajo de fricción, que podrían justificar el bajo valor de este parámetro para dicha formulación.



Los datos de trabajo neto aparente que aparecen recogidos en la Tabla 8 permiten pensar que la presión aplicada ejerce una clara influencia sobre este parámetro, mientras que el contenido de disgregante sólo parece afectar a niveles altos de Ac-Di-Sol®.

El porcentaje de plasticidad definido por De Blaey y Polderman (1971) es el parámetro más utilizado para establecer el balance energético en los ciclos de compresión. Se calcula a partir de la siguiente expresión (Stamm y Mathis, 1976):

$$\%PI = \frac{W_{NA}}{(W_{NA} + W_{EXP})} * 100$$

donde  $W_{NA}$  es el trabajo neto aparente y  $W_{EXP}$  es el trabajo de expansión.

Este parámetro es indicativo de la capacidad de aprovechamiento de la energía aplicada por el material (Stamm y Mathis, 1976; Doelker, 1978). Los materiales con mayor porcentaje de plasticidad muestran una mayor aptitud para la compresión, debido a que optimizan el aprovechamiento del trabajo aplicado por las máquinas de comprimir para la obtención de comprimidos (Muñoz, 1996; Velasco, 1996b), ya que el trabajo se emplea en la formación de enlaces entre las partículas, dando lugar a comprimidos más resistentes (Ávila, 2001).

Como ya se ha comentado anteriormente, en general, el trabajo de expansión y la fricción deben ser bajos para que la energía suministrada al lecho de polvo sea utilizada fundamentalmente en la formación del compacto (Velasco, 1996b). Un aumento del trabajo de expansión da lugar a una disminución del porcentaje de plasticidad (Ávila, 2001), si bien, esta disminución puede ser compensada con una disminución de la fricción.

En relación con el porcentaje de plasticidad (% Pl), cuyos valores vienen recogidos en la tabla 8, éste muestra un perfil típico, observándose una disminución de dicho parámetro conforme aumenta la presión de compresión, pues al aumentar la presión se aproxima al límite de compactación del material (Marshall y col., 1993; Monedero, 1996). El aumento del trabajo de expansión (Velasco, 1996b; Ferrero y col., 1997) y de la fricción durante la compactación (Bardon y col., 1985a; Bardon y col., 1985b; Ketolainen, 1995) conforme aumenta la presión también podrían explicar estos resultados. Puede observarse un aumento del trabajo de expansión y de fricción al aumentar la presión para todas las formulaciones, siguiendo una secuencia justamente opuesta a la que sigue el porcentaje de plasticidad, por lo que la energía no es empleada en su totalidad en la formación del compacto, sino que parte de ella es utilizada en una posterior expansión del comprimido. Según Marshall y col. (1993), a niveles altos de presión el límite de deformación plástica del material, y el exceso de presión no contribuye a la densificación del material.

En los datos de la Tabla 8 puede verse que este parámetro aumenta con la adición de disgregante, especialmente cuando la concentración de disgregante es del 10%, sugiriendo que las mezclas con disgregante muestran mayor plasticidad, y por tanto, mayor capacidad de aprovechamiento de la energía suministrada. Esto ocurre así salvo a 150 y 200 MPa, donde la formulación con una proporción intermedia de disgregante (5%) presenta un porcentaje de plasticidad menor a la de la formulación sin Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, lo que coincide a su vez con el mayor trabajo de expansión que desarrolla la formulación B a estas mismas presiones de compresión, si se compara con la formulación A. Por lo tanto, la secuencia del trabajo de expansión, tanto si se tiene en cuenta la presión como si se tiene en cuenta el porcentaje de disgregante, concuerda con la mostrada por el parámetro en estudio, de forma que coincide con lo hasta ahora propuesto sobre el mejor aprovechamiento de la energía en la elaboración del comprimido ocurre cuando menor es el trabajo de expansión. Además, los valores tomados por  $K_{ca}$  muestran una secuencia similar, y según Ketolainen (1995) y

Raatikainen (2000) estos parámetros,  $W_{NA}$  y  $K_{et}$ , dan idea de la recuperación elástica del comprimido tanto dentro como dentro y fuera de la cámara respectivamente, y los valores que estos toman en nuestro estudio indican una menor expansión conforme aumenta el porcentaje de disgregante dentro de la formulación. Ambos parámetros siguen una secuencia inversa a la del porcentaje plasticidad, de forma que disminuye el trabajo que se emplea en la expansión, aprovechando mejor la energía aplicada durante la compresión para dar lugar a los comprimidos. Esto coincide con la idea de mayor aprovechamiento de la energía por parte de la formulación C propuesta a partir de los resultados obtenidos para el  $W_{NA}$ . Así pues, coincidimos con Velasco y col. (1994) en su estudio sobre el Explotab<sup>®</sup>, al afirmar que el porcentaje de disgregante afecta a la plasticidad.

Una disminución del trabajo de expansión en el interior de la cámara puede originar un aumento del porcentaje de plasticidad, que podría ser compensado por un aumento de la fricción (Velasco, 1996b). En nuestro caso, una disminución del trabajo de expansión coincide con un mayor trabajo de fricción; sin embargo, los valores que toma el trabajo de fricción son mucho más bajos que los del trabajo de expansión, quizás debido a la acción lubricante del Ac-Di-Sol<sup>®</sup> junto con la del estearato magnésico, predominando, por tanto, el efecto del trabajo de expansión sobre el de fricción.

Si el porcentaje de plasticidad es considerado como indicativo de la tendencia a la deformación plástica, su secuencia es opuesta a la de  $K_p$  en el estudio de Heckel, lo cual ha sido observado por otros autores (Ferrero, 1995) que atribuyen a las distintas condiciones de medida. Tanto el porcentaje de plasticidad como el trabajo neto aparente, en general, siguen igual tendencia, pero opuesta a la de  $K_p$ .

La elasticidad es una propiedad muy importante, ya que cuando un material es sometido a una tensión, esta proporciona información acerca de la resistencia mecánica

del material a sufrir una deformación o cambio permanente (Raatikainen, 2000). La elasticidad depende del equilibrio entre fuerzas intermoleculares atractivas y repulsivas (Roberts y col., 1991; Raatikainen, 2000), de forma que durante la compresión, una parte de la energía destinada a la formación de uniones entre partículas, y por tanto a la obtención de una estructura compacta, es consumida por la expansión del comprimido tras ser sometido a una presión máxima de compresión. La elasticidad puede ser evaluada mediante el trabajo de expansión (trabajo de expansión desarrollado por el comprimido dentro de la cámara) (Cutt y col., 1989), determinado a partir de los datos de la curva fuerza-desplazamiento. Sin embargo, este describe sólo parcialmente el trabajo empleado en la recuperación del comprimido (Ketolainen, 1993), pues es sabido que tras la eyección el comprimido, y de acuerdo con sus propiedades elásticas, puede continuar su expansión (Travers y col., 1983; Ketolainen, 1995; Raatikainen, 2000), siendo normalmente necesarias varias horas para que los comprimidos alcancen el equilibrio tras la compresión (Karehill y Nyström, 1990b). Así, otro de los métodos desarrollados con el fin de estudiar la elasticidad de los comprimidos es el cambio de altura experimentado por ellos. Armstrong y Haynes-Nutt (1972) introducen la recuperación elástica (ER), como método que describe la recuperación elástica total de un comprimido (Raatikainen, 2000). La recuperación elástica es considerada mejor parámetro que el trabajo de expansión, ya que este último puede infravalorar el verdadero valor de la misma, debido a que la expansión dentro de la cámara puede ser incompleta (Ragnarsson y Sjögren 1985; Velasco, 1996b).

La recuperación elástica, ER, (Armstrong y Haines-Nutt, 1972), es pues un parámetro importante a tener en cuenta para el estudio de compactabilidad de las formulaciones (Armstrong y Haines-Nutt, 1970; York y Baily, 1977; Krycer y col., 1982), pues una extensa recuperación elástica, a veces, puede ocasionar problemas de laminado y altos valores de friabilidad (Pedersen y Kristensen, 1994; Asano y col., 1997). Armstrong y Haynes-Nutt (1972), definen este parámetro como el porcentaje de

expansión axial que experimenta el comprimido después de la eyección, respecto a su altura a presión máxima:

$$ER = \frac{(H - H_c)}{H_c} * 100$$

donde  $H_c$  es la altura del comprimido bajo compresión, y  $H$  es la altura del comprimido tras la eyección. También Ragnarsson y Sjögren (1985) consideran el estudio de este parámetro, y para ello utilizan la recuperación elástica, definida como:

$$ER = \frac{(H_c - H)}{H} * 100$$

donde  $H_c$  es la altura del comprimido medida mediante los transductores de desplazamiento durante la compresión, y  $H$  es la mínima distancia entre punzones (Velasco, 1996b).

En nuestro caso utilizaremos el porcentaje de recuperación elástica (ER), definido como (Malamataris y col., 1984; Pesonen y Paronen, 1990):

$$ER = \frac{(H - H_c)}{H_c} * 100$$

donde  $H$  y  $H_c$  son las alturas del comprimido 24 horas después de la eyección y bajo presión, respectivamente.

Aunque es cierto que el espesor de los comprimidos no recoge la expansión radial, se puede considerar que este parámetro constituye una medida comparativa de la modificación de las propiedades de un polvo (Bandugu y Pilpel, 1985). Diversos autores han señalado que una disminución de la recuperación elástica puede ser debida

a un aumento de la fricción en la cámara de compresión (Ragnarsson y Sjögren, 1983) como consecuencia de una incompleta expansión (Velasco, 1996b). La adición de lubricantes modifica las propiedades elásticas de la formulación (Ragnarsson y Sjögren, 1983; Bandugu y Pilpel, 1985; Kervinen y col., 1993; Velasco, 1996b), dando lugar a un aumento de estas (Ragnarsson y Sjögren, 1983; Katikaneni y col., 1995), lo cual concuerda con la idea de que los lubricantes alteran o interrumpen la unión entre partículas.

La tabla 8 muestra como, en general, los valores para la recuperación elástica disminuyen con el aumento de la presión; sin embargo el efecto del porcentaje de disgregante es el opuesto, aumentando conforme aumenta el porcentaje de Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, el cual experimenta una marcada recuperación elástica tras la compresión (Botzolakakis y Augsburger, 1988).

Teniendo en cuenta que la elasticidad puede ser determinada a partir del estudio de Heckel (1961a; 1961b), con los parámetros  $K_{ef}$ , deformación elástica rápida, indicativo de la elasticidad del comprimido elástico dentro de la cámara, y  $K_{et}$ , deformación elástica total, indicativo de la elasticidad dentro y fuera de la cámara; mediante el trabajo de expansión en el interior de la cámara, calculado a partir de las curvas de fuerza-desplazamiento, en la fase de descompresión (Cutt y col., 1989), o a través de la recuperación elástica (o sea, fuera de la cámara) determinada desde la variación experimentada en la altura del comprimido una vez transcurridas 24h tras la eyección del comprimido (Armstrong y Haynes-Nutt, 1972). Como se ha dicho, el comportamiento elástico dentro de la cámara vendría definido por  $K_{ef}$  y  $W_{exp}$ . Sin embargo, debido a las altas desviaciones observadas para  $K_{ef}$  en su determinación (Paronen, 1986; Miró, 2002), este parámetro no parece muy indicado para el estudio de la elasticidad del comprimido. Además, en nuestro caso fue imposible la obtención de dicha constante.

Si comparamos el trabajo de expansión ( $W_{exp}$ ) con la otra constante obtenida a partir del estudio de Heckel,  $K_{et}$ , aunque se observa una clara secuencia en nuestras formulaciones respecto a este parámetro ( $C < B < A$ ), no ocurre lo mismo con el trabajo de expansión. Este hecho podría justificarse teniendo en cuenta que  $K_{et}$  se refiere al comportamiento elástico dentro y fuera de la cámara (cuando el comprimido ha experimentado su total deformación), mientras que  $W_{exp}$  se corresponde con la elasticidad experimentada por el comprimido sólo dentro de la cámara. Por otro lado, la secuencia de las formulaciones respecto a la constante de elasticidad total, coincide con la idea propuesta por Raatikainen (2000), según la cual una mayor interacción entre partículas durante el proceso de reducción de volumen está relacionado con una menor recuperación elástica del comprimido dentro de la cámara, por lo que aquellos materiales que presenten una mayor tendencia a la fragmentación tenderán a sufrir una menor recuperación elástica.

En principio, la recuperación elástica (ER) y la constante de deformación elástica total ( $K_{et}$ ) deberían mostrar una misma tendencia; sin embargo, sus secuencias son opuestas, quizás como consecuencia de los distintos procedimientos de obtención. Mientras que  $K_{et}$  tiene en cuenta lo que sucede dentro de la cámara, por lo que tendrá muy en cuenta el factor fragmentación en su determinación, la recuperación elástica dependerá más de la fuerza de unión entre las partículas que de la fragmentación sufrida por estas. Además, según Landín (1991), una mayor tendencia a formar uniones entre partículas a través de puentes de hidrógeno reduce la importancia de la recuperación elástica, lo que permite justificar el aumento del valor de este parámetro conforme disminuye el porcentaje de celulosa microcristalina dentro de la formulación. En formulaciones con disgregante, la existencia de otros enlaces de menor fuerza junto con los enlaces de hidrógeno quizás, confieran a los comprimidos elaborados a partir de dichas mezclas una mayor flexibilidad, y esto sea lo que de lugar a este comportamiento con respecto a la recuperación elástica (ER).

Sin embargo, la recuperación elástica muestra una relación inversa a la que presentan los parámetros citados anteriormente, de modo que la formulación sin disgregante presenta el valor más bajo de  $K_{et}$ , pudiendo llevar a pensar que debería corresponderse con el de mayor recuperación elástica; sin embargo, ésta es menor que para las formulaciones con disgregante. Si se tiene en cuenta que el proceso de recuperación elástica del comprimido continúa tras la eyección, y que la elasticidad depende del equilibrio entre fuerzas intermoleculares atractivas y repulsivas (Roberts y col., 1991; Raatikainen, 2000), es posible que los valores para la recuperación elástica no muestren la misma secuencia que los parámetros referidos a la expansión del comprimido en el interior de la cámara, concluyendo que la elasticidad de un material depende de un gran número de factores. Así, una vez el comprimido es expulsado de la cámara de compresión, las propiedades de expansión del material junto con el balance de fuerzas atractivas y repulsivas y la naturaleza de las uniones entre partículas dentro del comprimido pueden explicar los valores que toma la recuperación elástica para nuestras formulaciones, de forma que ésta aumenta con el porcentaje de disgregante. Esto podría ser debido a distintos factores como son los expuestos a continuación: la celulosa microcristalina muestra tendencia a sufrir una extensa recuperación elástica (Raatikainen y col., 1994; Silvennoinen y col., 1996; Raatikainen, 2000), de acuerdo con su valor de  $K_{et}$ , y por otro lado, también el Ac-Di-Sol<sup>®</sup> es susceptible de sufrir una extensa recuperación elástica tras la compresión (Botzolakis y Augsburg, 1988). Si las uniones formadas en el interior del comprimido no son lo suficientemente flexibles, entonces, una vez el comprimido se encuentre fuera de la cámara, la tendencia a la elasticidad de los materiales unido al efecto lubricante adicional del disgregante, podría actuar favoreciendo un aumento de la expansión axial del comprimido tras la eyección. También puede observarse, que en general, se produce una disminución de la recuperación elástica con el aumento de la presión, lo que puede relacionarse con que la fragmentación de las partículas se produce a valores altos de presión y que esta



aumenta con la presión, lo que a su vez concuerda con la disminución de la recuperación elástica (Raatikainen, 2000).

La influencia del disgregante sobre los **parámetros mecánicos y el tiempo de disgregación** es mostrada en la Tabla 9.

Todas las formulaciones superan el test de uniformidad de peso (Ph. Eur., III, 1995), y los valores para el coeficiente de variación (CV) son aceptables. El coeficiente de variación disminuye para las formulaciones con disgregante, de forma que la adición de Ac-Di-Sol<sup>®</sup> parece mejorar el flujo de las mezclas dentro de la cámara de compresión, como ya quedo puesto de manifiesto en el estudio de la fluidez (tabla 6).

Por otro lado, los resultados obtenidos en los ensayos de medida indirecta de flujo para las distintas formulaciones llevaron a concluir que el flujo era pobre en todos los casos; sin embargo, el coeficiente de variación de peso indica que es posible obtener comprimidos con una variación de peso dentro de los límites establecidos por la Real Farmacopea (1997) para todas las formulaciones. Por consiguiente, puede decirse que no existe concordancia entre las propiedades reológicas y las relacionadas con la compresión (coeficiente de variación y coeficiente de lubricación), sugiriendo comportamientos diferentes. Esta falta de correlación entre los resultados de medida indirecta de flujo y los de variación de peso para las formulaciones ya ha sido señalada por otros autores (Danish y Parrot, 1971; Pesonen y col., 1989a; Doelker, 1993; Muñoz Tesis, 1996). Por ello, autores como Pesonen y col. (1989a) y Augsburguer y Shangraw (1966) señalan que la determinación del peso de los comprimidos proporciona una información más fiable de la capacidad de deslizamiento de un polvo en el interior de la matriz de una máquina de comprimir. Algo similar ocurre con los valores del coeficiente de lubricación.

**Tabla 9. Parámetros mecánicos de los distintos lotes de comprimidos obtenidos a partir de las distintas formulaciones.**

Lote	0					5					10				
	50	100	150	200	250	50	100	150	200	250	50	100	150	200	250
Presión															
Peso (mg)	0,201 (0,001)	0,202 (0,001)	0,203 (0,001)	0,201 (0,002)	0,200 (0,001)	0,203 (0,001)	0,203 (0,001)	0,203 (0,001)	0,204 (0,001)	0,203 (0,001)	0,203 (0,001)	0,204 (0,001)	0,204 (0,001)	0,204 (0,000)	0,203 (0,001)
C.V. (%)	0,4223	0,4231	0,4425	1,1718	0,8008	0,5795	0,4032	0,2652	0,2948	0,4219	0,4448	0,4552	0,3558	0,1323	0,4178
Espesor (mm)	1,507 (0,008)	1,392 (0,007)	1,340 (0,012)	1,309 (0,033)	1,287 (0,015)	1,597 (0,011)	1,400 (0,007)	1,339 (0,012)	1,384 (0,162)	1,304 (0,018)	1,608 (0,005)	1,417 (0,005)	1,343 (0,004)	1,319 (0,009)	1,311 (0,008)
Resistencia Rotura (N)	17,17 (5,22)	29,67 (4,56)	52,67 (5,56)	43,00 (12,00)	60,67 (12,67)	12,83 (2,44)	38,00 (6,00)	52,67 (5,56)	58,17 (8,44)	54,00 (9,00)	4,00 (5,33)	31,67 (7,56)	51,67 (7,11)	48,00 (10,67)	50,57 (12,08)
Friabilidad (%)	12,23	1,58	0,66	1,09	0,50	16,53	1,23	1,17	0,88	0,29	17,88	1,08	0,59	0,59	0,69
Tiempo Disgregación (s)	41,75 (5,40)	51,66 (12,25)	54,00 (13,87)	65,00 (12,06)	95,60 (13,48)	11,99 (1,10)	11,89 (1,95)	15,82 (2,63)	21,86 (2,28)	20,64 (5,30)	13,50 (2,98)	19,28 (8,14)	21,11 (6,29)	25,11 (1,79)	28,94 (2,36)

Los valores obtenidos a partir del ensayo de espesor, indicativo de la homogeneidad con la que se aplica la fuerza de compresión, disminuyen con el aumento de la presión, como era de esperar. Por otro lado, la relajación que experimentan los comprimidos, una vez expulsados de la cámara de compresión, puede ser cuantificada de muy diversas formas. Así, un aumento de la altura del comprimido después de la compresión ofrece una idea aproximada de la relajación de los comprimidos (Doelker, 1993; Van Veen y col., 2000). En nuestro estudio podemos observar que se produce una variación del espesor de los comprimidos con la adición de disgregante, aumentando con el porcentaje de este, indicando un aumento de la relajación del comprimido a medida que aumenta la cantidad de Ac-Di-Sol<sup>®</sup> presente en la formulación, y coincidiendo con los datos de recuperación elástica.

La resistencia mecánica de los comprimidos es un factor muy importante a tener en cuenta desde el punto de vista de la calidad del producto final, así Duncan-Hewitt (1993) considera que la buena práctica de un formulador reside en la capacidad de obtener comprimidos que resistan antes de ser administrados, pero que al mismo tiempo den lugar a una disolución rápida del fármaco en el tracto gastrointestinal. Numerosos estudios han sido llevados a cabo con el fin de conocer mejor los mecanismos y factores que determinan o influyen en la resistencia mecánica de los comprimidos (Adolfsson y col., 1999). Así, Nyström y col. (1993) consideran que los parámetros responsables en primer término de la resistencia mecánica de los comprimidos son el mecanismo de unión interparticular dominante y el área superficial sobre el cual las uniones entre partículas son activas. Estos parámetros, a su vez dependen de una serie de factores secundarios como son el tamaño de partícula, forma de las partículas y comportamiento de densificación. Por tanto, la resistencia mecánica de los comprimidos depende de la formulación y de los parámetros relacionados con el proceso de elaboración (Adolfsson y col., 1999; Van Veen y col., 2000). Así, se ha estudiado el efecto de diferentes factores en la resistencia final de los comprimidos,

como son el tamaño de partícula (Kawashima y col., 1993a; Lerk, 1993; Nyström, 1993), la velocidad de compactación (Cook y Summers, 1990; Garr y Rubinstein, 1991), el comportamiento durante el proceso de compresión (Sheikh-Salem y Fell, 1981; Lerk y col., 1993; Juppo, 1996c) y el área superficial (Alderborn y col., 1987; Nyström y col., 1993; Zuurman y col., 1994; Adolfsson y col., 1998).

En este sentido, Kawashima y col. (1993a) y Nyström y col. (1993) han puesto de relieve que para algunos materiales ha sido posible relacionar una mejora de la resistencia a la rotura con una disminución del tamaño de partícula o un cambio a partículas más irregulares. Sin embargo según Wikolakis y col. (1988) el valor de la resistencia a la rotura aumenta logarítmicamente con el aumento del diámetro de la partícula. Eriksen y col. (1968) no encontraron relación entre la resistencia mecánica de los comprimidos y el tamaño de las partículas. McKenna y col. (1982) analizan la variación del tamaño de partícula en comprimidos elaborados a partir de lactosa, Sta RX<sup>®</sup> 1500 y Avicel PH<sup>®</sup> 101. Mientras que para los dos primeros la resistencia a la rotura aumenta al disminuir el tamaño de partícula, para la celulosa microcristalina la variación del tamaño de partícula no afectó a la resistencia mecánica.

La resistencia a la rotura de los comprimidos obtenidos a partir de mezclas binarias, en general no muestra una relación lineal con la resistencia de los comprimidos elaborados a partir de cada componente (Van Veen y col., 2000), pues aun manteniendo constantes los parámetros del procesamiento, con frecuencia, la resistencia de los comprimidos desde las mezclas binarias, no puede predecirse a partir de las propiedades de compactación de los materiales de partida al producirse interacciones entre los materiales durante el proceso de compactación (Vromans y Lerk, 1988; Yu y col., 1989). Estas diferencias se justifican por diferencias en el comportamiento de densificación (Yu y col., 1989), unión partícula-partícula y relajación (Van der Voort Maarschalk y col., 1997), de forma que se hace preciso un estudio empírico de cada sistema en particular (Juppo, 1996; 127: 95-102).

A partir de los resultados que se muestran en la Tabla 9 puede observarse que la RR aumenta progresivamente con la presión de compresión, siguiendo el patrón general de la MCC puro o de las formulaciones de MCC con baja proporción de PA (Doelker, 1993). Sin embargo, para las formulaciones con disgregante, a partir 150 MPa, la resistencia a la rotura parece hacerse independiente del porcentaje de Ac-Di-Sol<sup>®</sup> (Ferrero y col., 1997). Además, los valores de este parámetro para las formulaciones con disgregante son ligeramente superiores a los de la formulación sin disgregante (en el rango de presiones de 100-200 MPa), siendo ligeramente superior para la formulación B. Pero cuando la presión alcanza valores extremos (50 MPa y 250 MPa), la resistencia a la rotura es mayor para la formulación sin Ac-Di-Sol<sup>®</sup>. El motivo por el que ocurre esto puede hallarse en que, a 50 MPa, el mecanismo de densificación que se manifiesta prioritariamente es el de deformación plástica, y que aquellos materiales que tienen un comportamiento plástico bajo compresión, unen mejor que los que sufren una extensa fragmentación, pues ha sido puesto de relieve la especial importancia de la deformación plástica en la formación de una amplia área superficial de unión (Nyström y col., 1993). Lamberson (1976) y Landín (1991) comentan que la deformación plástica de las partículas celulósicas permite la formación de uniones de hidrógeno entre las mismas; con lo cual puede ocurrir que, a esta presión, el número de uniones formadas en comprimidos con disgregante en su formulación sea menor que en el caso de la formulación con mayor porcentaje de celulosa microcristalina, lo cual se justifica de acuerdo con los valores de  $K_p$ , la tendencia a la fragmentación es mayor conforme aumenta el contenido en disgregante, y teniendo en cuenta que se requiere mayor presión para que se produzca fragmentación que para que se dé deformación plástica (Hiestand, 1991; Hiestand y Smith, 1991; Vogel y Schmidt, 1993).

El material que deforma plásticamente dentro de la formulación es la celulosa microcristalina, y las uniones formadas entre sus partículas son de carácter fuerte (Thomas y Pourcelot, 1993), por lo que quizás la resistencia de los comprimidos a esta presión pueda deberse fundamentalmente a dicho compuesto. Así pues, es posible

pensar que la resistencia mecánica de los comprimidos pueda ser menor conforme disminuya la proporción de Avicel® PH 101. De hecho puede apreciarse que la secuencia seguida a esta presión (50 MPa) para la resistencia a la rotura es  $A > B > C$ , lo que podría corroborar lo anteriormente expuesto.

Este parámetro sigue este mismo orden cuando la presión es de 250 MPa. Si se tiene en cuenta lo expuesto por Rime y col. (1997), los cuales encontraron un paralelismo entre área superficial específica y resistencia de los comprimidos, de forma que comprimidos fuertes resultan de un aumento del área de contacto interparticular, y que la formación de fuertes uniones interparticulares conduce a comprimidos con una estructura muy firme (Raatikainen; 2000), quizás podría decirse que la plasticidad más limitada de las formulaciones con disgregante supone que un aumento de la presión no contribuye a la formación de uniones nuevas, sino que la cantidad de energía elástica, almacenada a estos niveles de presión, sea liberada durante la descompresión pudiendo superar las fuerzas de unión (David y Augsburger, 1977), disminuyendo de esta forma la resistencia mecánica de los comprimidos (Mollan y Çelik, 1993; Ketolainen; 1995). Posiblemente, por esta causa, la fuerza de los enlaces formados durante la compresión pueda adquirir mayor importancia a estos niveles de presión, con lo que a mayor porcentaje de diluyente mayor resistencia a la rotura. En este sentido, Asano y col. (1997) sugieren que la estructura de la celulosa microcristalina afecta a la resistencia mecánica de los comprimidos, siendo utilizada normalmente para mejorar la dureza de estos (Asano y col., 1997). Además, una característica de los polvos de MCC es su porosidad intraparticular (Landín, 1991; Doelker, 1993). Aproximadamente del 90 al 95% del total del área superficial parece proceder de su estructura interna (Marshall y Sixsmith, 1974-75). Así comparando los resultados obtenidos mediante BET y área superficial geométrica, parece que Avicel PH® presenta un microporosidad moderada (Doelker, 1993). Wikberg y Alderborn (1991) y Zuurman y col. (1994) encontraron que un aumento de la porosidad antes de la compactación podía relacionarse con una mayor tendencia a la fragmentación, y por tanto con comprimidos más fuertes. Avicel®

PH, además de su deformación esencialmente plástica y de su comportamiento viscoelástico, experimenta una ligera fragmentación (Landín 1991; Doelker, 1993), lo cual podría contribuir a aumentar la superficie de unión, favoreciendo así el aumento de la resistencia de los comprimidos resultantes. Diversos autores atribuyen a su estructura porosa interna (Pesonen, 1991; Doelker, 1993; Asano y col., 1997), esta tendencia a la fragmentación de la MCC (York y col., 1990; Landín, 1991; Wiklberg y Alderborn, 1991; Zuurman y col., 1994), que actuaría aumentando la capacidad de fragmentación de la formulación, la cual se manifestaría a altas presiones, pudiendo dar lugar a un aumento del área superficial, y por consiguiente del número de posibles puntos de unión (Lerk, 1993). Luego, puede ocurrir que a la presión de 250 MPa, la fragmentación de la celulosa microcristalina aumente aún más el número de puntos de unión, lo que junto con la fuerte naturaleza de los enlaces formados por las partículas de este diluyente (Thomas y Pourcelot, 1993), permitirían justificar el aumento de la resistencia a la rotura con el porcentaje de este componente a la presión de 250 MPa.

Sin embargo, a valores altos de presión, se alcanzan los máximos de densificación, sobre todo para las formulaciones con 5% y 10% de Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, de forma que el aumento de la resistencia a la rotura con la presión alcanza antes su límite, siendo menor que en el caso de la formulación que no posee disgregante (Muñoz y col., 1998). Por otro lado, puede apreciarse que para todas las formulaciones existe una determinada presión a partir de la cual la resistencia a la rotura se mantiene prácticamente constante o disminuye. Diversos autores observan un aumento de la resistencia a la rotura con la presión de compresión, siguiendo el patrón general de la celulosa microcristalina pura o de las formulaciones de MCC con baja proporción de principio activo (Khan y col., 1983; Doelker, 1993), sin embargo, Khan y col. (1983) encuentran que para una formulación con 49.5% de Avicel<sup>®</sup> PH 102, 49.5% de paracetamol y 1% de estearato magnésico, MCC mantiene sus características de compresión, sin embargo para una formulación con 30% de Avicel<sup>®</sup> PH 102, 68% de feneticilina potásica y 2% de estearato magnésico, aparece un máximo o una región

meseta para la RR, sugiriendo cierta tendencia al laminado de los comprimidos. Este fenómeno podría deberse a que los puntos y el área de contacto entre partículas de MCC, debido a la deformación plástica y fragmentación que experimenta la celulosa microcristalina, aumentan con el aumento de la fuerza de compresión hasta que se alcanza el máximo grado de densificación (Asano y col., 1997). En este punto no será posible un aumento del número de puntos de contacto ni del área de contacto, por lo que quizás sea este el motivo por el que no se produzca un aumento de la resistencia a la rotura de esta estructura con presiones superiores a aquella a la que supuestamente se alcanza el máximo grado de empaquetamiento (Bi y col. 1996; Asano y col., 1997). En este sentido, Raatikainen (2000) encuentra para comprimidos de celulosa microcristalina que un aumento en la fuerza de compresión se traduce en un aumento de la resistencia a la rotura, si bien a partir de una presión determinada, este parámetro no aumenta, llegando a una región meseta. Mollan y Çelik (1993) y Monedero (1996) describen este mismo comportamiento para la maltodextrina, sugiriendo que el origen de esto podría encontrarse en la recuperación elástica experimentada por los comprimidos tras el proceso de compresión, superando las fuerzas de unión. En nuestro caso la recuperación elástica (tabla 8) aumenta con el contenido de disgregante al mismo tiempo que el número de enlaces de hidrógeno es menor, pues el disminuye porcentaje de celulosa microcristalina, con lo cual es más probable que la recuperación elástica pueda romper las uniones formadas durante la compresión (David y Augsburger, 1977; Pedersen y Kristensen, 1994; Ketolainen, 1995; Van Veen y col., 2000). Esto también podría explicar que la región meseta observada para las formulaciones B y C se alcance antes que en el caso de la formulación sin disgregante. Si tenemos en cuenta al resto de los componentes del comprimido, eminentemente fragmentables, la fragmentación puede tener lugar antes y de forma más rápida que en el caso de la celulosa microcristalina, la cual antes de experimentar fragmentación, agotará casi toda su capacidad de deformación plástica, de forma que cuando las formulaciones con mayor porcentaje de material fragmentable hayan llegado al límite de su capacidad para crear nuevas superficies (hayan alcanzado su máximo de



densificación), las partículas de MCC puedan fragmentar todavía algo más, y por tanto aún no haya alcanzado su límite para la formación de nuevos posibles puntos de contacto, y por tanto aún susceptible de dar lugar a nuevas uniones dentro del comprimido, confiriendo una mayor resistencia a la rotura a medida que aumenta el contenido de dicho componente dentro de la fórmula.

Sin embargo, en el rango de presiones de 100 a 200 MPa, la resistencia mecánica de los comprimidos cuando el disgregante está presente, se muestra ligeramente superior a la de la formulación con mayor porcentaje de diluyente, lo cual puede ser atribuido a que la interacción entre los distintos materiales en una proporción determinada da lugar a una combinación entre plasticidad y fragmentación más eficaz, pues la combinación entre formación de fuertes enlaces, como son los puentes de hidrógeno, que es favorecido por la deformación plástica (Lamberson, 1976; Landín, 1991) y la aparición de áreas nuevas susceptibles de formar nuevas uniones como consecuencia de la deformación plástica y de la fragmentación (Vromans y col., 1986; Landín, 1991; Lerk, 1993; Nyström y col., 1993; Zuurman y col., 1994; Ketolainen, 1995), pueden ser las responsables de esa mayor resistencia mecánica de los comprimidos. Así, Vromans y col. (1986), observaron un notable aumento de la resistencia a la rotura para comprimidos elaborados con una variedad de lactosa desecada, en la que su contenido en lactosa amorfa, que densifica principalmente por deformación plástica, y en alfa-lactosa, cuyos cristales sufren fragmentación, parecen ser los responsables de la relación lineal que se observa entre resistencia a la rotura y superficie específica, actuando de forma combinada y dando lugar a una mayor resistencia a la rotura de los comprimidos. Del mismo modo, Lerk (1993), en el caso de la spray dried lactosa, sugiere que ambos mecanismos de consolidación, fragmentación y deformación plástica, favorecen el aumento de la capacidad de unión, pues ambos comportamientos dan lugar a un aumento del número de puntos de unión,

y por consiguiente es probable que esto origine un aumento en la resistencia a la rotura (Ketolainen , 1995).

Nyström y col. (1993), consideran que materiales que deforman plásticamente dan lugar a mejores uniones que los materiales que deforman elásticamente o sufren una extensa fragmentación de sus partículas. Según estos autores, la deformación plástica es especialmente importante en la formación de una amplia área superficial de unión. Pero, por otro lado, también mencionan que un aumento del área superficial se puede obtener al aumentar la presión de compresión, debido a que la fragmentación de las partículas sometidas a compresión dan lugar a formación de superficies nuevas. Además un aumento de la presión puede originar un aumento de la densidad de los comprimidos, que conduce a una mayor proximidad entre las partículas (Nyström y col., 1993) y por tanto a un aumento en las interacciones de Van der Waals (Ketolainen, 1995; Raatikainen y col., Acetyl 2000) o de las fuerzas de dispersión de London que actúan en el área de contacto real entre partículas (Hiestand, 1985b; Pedersen y Kristensen, 1994), pues la activación de estas fuerzas requiere un contacto íntimo entre las estructuras moleculares adyacentes (Whitten y col., 1999; Raatikainen y col. Acetyl 2000). Así Pilpel y col. (1991) observan que se produce un aumento de la resistencia a la rotura con el empaquetamiento de las partículas. Un aumento de la distribución del tamaño y de la irregularidad de partícula favorece el empaquetamiento con la presión aplicada, pues las partículas de menor tamaño quedan atrapadas en los huecos que se forman entre las de mayor tamaño (Veesler y col., 1992) aumentando la proximidad entre las partículas lo que a su vez aumenta la posibilidad de creación de nuevos puntos de unión (Carstensen, 1973; Ketolainen, 1995; Raatikainen y col., Acetyl 2000), obteniéndose comprimidos de mayor resistencia. Además de favorecer el acercamiento entre las partículas, la irregularidad en cuanto a forma de las partículas induce a que se produzca fragmentación de éstas durante la compresión (Raatikainen y

col., 2000), contribuyendo a potenciar la aparición de nuevas áreas susceptibles de unión. Pero a pesar de que la distribución e irregularidad de las partículas es mayor para la formulación C que para la B, la resistencia a la rotura de esta última es ligeramente superior a la de mayor porcentaje de disgregante. Esto junto con la distinta secuencia mostrada por las formulaciones, según la presión tome valores extremos o no, lleva a pensar que este parámetro depende de un elevado número de factores.

Por otro lado, si se tienen en cuenta los resultados mostrados por el trabajo de expansión, trabajo neto aparente y el porcentaje de plasticidad (Tabla 8), también pueden ayudar a explicar la secuencia seguida por las formulaciones en el intervalo de presiones de 100 a 200 MPa, ya que estos favorecen la producción de comprimidos más consistentes, pues una disminución del trabajo de expansión, un aumento del porcentaje de plasticidad y del trabajo neto aparente conforme aumenta el contenido en disgregante (en el sentido de un mayor aprovechamiento de la energía transmitida por el punzón superior al lecho de polvo), hace pensar en un mayor aprovechamiento de la energía para la formación de uniones (Avila, 2001), y por tanto en una mayor resistencia mecánica de los comprimidos elaborados.

A pesar de que, Khan y Rhodes (1973) encuentran que, para formulaciones con dos excipientes de compresión directa insolubles, se produce una disminución de la resistencia a la rotura a medida que la concentración de disgregante aumenta, parece ser que, en este caso, la concentración de Ac-Di-Sol<sup>®</sup> no tiene, de acuerdo con Chukwu (1993), un efecto importante sobre las propiedades de unión de los materiales. Las diferencias entre las distintas formulaciones no son grandes, aunque la que presenta mayor resistencia a la rotura en el intervalo de presiones de 100 a 200 MPa es la formulación con 5% de disgregante. Además, puede apreciarse que, en general, la resistencia mecánica de los comprimidos en el caso de la formulación con mayor porcentaje de disgregante es similar o ligeramente más baja que para la formulación donde el disgregante no se haya presente, lo cual podría hacer pensar que las uniones

intermoleculares formadas entre las partículas de Ac-Di-Sol® son distintas y algo más débiles que las formadas entre las partículas de celulosa microcristalina, pues la resistencia a la rotura cuando el disgregante aumenta dentro de la composición de los comprimidos es ligeramente menor que cuando la mayoría de las partículas que constituyen el comprimido son de MCC, y Ac-Di-Sol® no se encuentra presente (Adolfsson y col., 1999; Van Veen y col., 2000).

La friabilidad es un parámetro mecánico relacionado con la dureza de los comprimidos, y más directamente con la abrasión de los comprimidos durante el transporte y almacenamiento (Lachman y col., 1986; Romano y Vázquez, 1988). El tanto por ciento de friabilidad es calculado según la expresión:

$$\%F = [(P_i - P_f)/P_i] * 100$$

donde  $P_i$  es el peso inicial y  $P_f$  es el peso final.

Este ensayo permite medir la consistencia de los comprimidos y la resistencia de su superficie a la abrasión o ruptura debido a choque mecánico y/o roces (Farmacopea Europea, 1997).

Altos valores de friabilidad en general siempre están relacionados con bajos valores de resistencia a la rotura (Mollan y Celik, 1994; Muñoz-Ruiz y col., 1993b; Velasco, 1996b).

La combinación de comprimidos con baja resistencia a la rotura con altos valores de friabilidad indica que los materiales sufren un efecto de rotura de las uniones en los comprimidos tras la eyección, debido a la alta tensión que tiene lugar en las caras inferior y superior del comprimido conforme este es expulsado de la cámara de compresión, y a que es exactamente esta área la implicada en el estudio de friabilidad (Mollan y Celik, 1993). Esto fue observado para la Lactosa Fast-Flo® (a

todas las presiones) por Mollan y Çelik (1993). Sin embargo en nuestro estudio, esto sólo se observa cuando la presión es de 50 MPa. Como puede apreciarse en la Tabla 5, la friabilidad de los comprimidos muestra una clara dependencia de la presión aplicada en cada momento. Este parámetro disminuye conforme aumenta la fuerza de compresión, sin embargo, a valores altos de presión, la formulación que contiene un 10% de disgregante parece mostrar un comportamiento prácticamente independiente de ésta. Estos resultados se encuentran en concordancia con los obtenidos para la resistencia a la rotura (Muñoz y col., 1998).

Además, puede apreciarse que la friabilidad, cuando la presión no toma valores extremos (100-200 MPa), es levemente menor para las formulaciones con disgregante, disminuyendo conforme aumenta el porcentaje de éste, y coincidiendo con la resistencia a la rotura de los comprimidos. Mollan y Çelik relacionan el aumento de la friabilidad con la sensibilidad a la falta de lubricante. Luego el descenso de la friabilidad con el aumento en el contenido de disgregante podría deberse al efecto lubricante del Ac-Di-Sol<sup>®</sup> ya mencionado en otros puntos de este trabajo (Ferrero, 1995; Muñoz, 1996). En este sentido, Ketolainen (1995) concluye que la incorporación de estearato magnésico a comprimidos de celulosa microcristalina mejora la difusividad térmica en los comprimidos, facilitando los contactos entre las partículas del polvo para crear enlaces de carácter sólido durante la fase de enfriamiento o tras la compresión, obteniéndose comprimidos más homogéneos estructuralmente y con menos microestrés, lo que favorecería el aumento de la resistencia a la erosión superficial del comprimido e incluso de su resistencia a la rotura. Por otro lado, como ya se ha puesto de manifiesto, se produce un aumento del espesor con el contenido de disgregante, lo cual podría inducir a pensar que los comprimidos experimentan cierta relajación de las tensiones, disminuyendo el microestrés (Ketolainen, 1995), que contribuiría a un menor deterioro de la superficie del compacto como consecuencia del transporte y del almacenamiento.

1995), siendo utilizada como un factor importante en la justificación, directa o indirectamente, de los resultados obtenidos en el estudio de la eficacia de disgregación de los distintos agentes disgregantes inmersos en distintas y muy variadas formulaciones (Nogami y col., 1969; Ringard y col., 1977; Lang, 1982; Van Kamp y col., 1986b; Faroongsarn y Peck, 1994; Ritthidej y col., 1994; Ibrahim y col., 1996; Le Néel y col., 1997; Bi y col., 1999). Así la velocidad de absorción de agua ha sido implicada como un importante mecanismo (Bolhuis y col., 1982; Kanig y Rudnic, 1984; Ritthidej y col., 1994), en un intento de comprender mejor el proceso de disgregación. El acceso de agua a lo largo de toda la estructura interna del comprimido puede llegar a convertirse en el paso que limita la velocidad de disgregación en algunos casos (Dees, 1980; Bolhuis y col., 1982; Van Kamp y col., 1986b; Ritthidej y col., 1994), ya que este es el primer paso cualquiera que sea el mecanismo o los mecanismos de actuación del disgregante utilizado (Guyot-Hermann, 1992).

A la hora de interpretar el proceso de disgregación ha de tenerse en cuenta que un mismo disgregante puede poseer distintos mecanismos de actuación (Vila-Jato y col., 1987; Guyot-Hermann, 1992; Ferrero y col., 1996), y que la participación relativa de cada uno de estos mecanismos en la disgregación del comprimido que lo contiene depende de las características del disgregante incorporado a la formulación (Bolhuis y col., 1981; Bolhuis y col., 1982). Así, si el disgregante es hidrófilo y experimenta un hinchamiento poco significativo, como es el caso de la celulosa microcristalina, el proceso que adquirirá mayor importancia será la penetración de agua a través de los poros hidrófilos. En cambio, si el disgregante sufre un extenso hinchamiento en contacto con el agua, como ocurre con la croscarmelosa sódica, éste será el mecanismo principal que regirá el proceso de disgregación, pues el desmoronamiento de la estructura superficial del comprimido hará que el medio penetre con facilidad, alcanzando las partículas más internas de disgregante.

Las propiedades disgregantes del Ac-Di-Sol<sup>®</sup> se basan en el hinchamiento moderadamente fuerte que sufren sus partículas y en la acción capilar de sus partículas fibrosas incluso a bajos porcentajes (Shangraw y col., 1980; Gissinger y col., 1982; Van Kamp y col., 1986a; Jovanovic y col., 1987; Wan y Prasad, 1990b; Guyot-Hermann, 1992; Bi y col., 1999). Caramella y col. (1990b) observan que la alta capacidad de hinchamiento e hidrofilia de este superdisgregante va acompañada por una elevada capacidad para transformar la absorción de agua en desarrollo de fuerza de disgregación.

La acción disgregante de Avicel<sup>®</sup> PH 101 se debe a su capacidad de acelerar la entrada de agua al interior del comprimido por capilaridad, dando lugar a continuación a la rotura de los enlaces de hidrógeno entre partículas adyacentes y por consiguiente la ruptura de la estructura del comprimido (Fox y col., 1963; Reier y Shangraw, 1966; Lerk y col., 1979; Bi y col., 1999). Su capacidad para hinchar en contacto con agua es relativamente limitada, sin embargo desarrolla una elevada fuerza de hinchamiento, aunque esta no bastaría por sí sola para dar lugar a la disgregación inmediata del comprimido (Ferrari y col., 1996b). Wan y Prasad (1990b) consideran que el menor grado de hinchamiento se debe a la entrada de agua en los poros de sus partículas. Los comprimidos de celulosa microcristalina absorben una cantidad de agua superior que el calculado desde la ecuación de Washburn (1921b), si se tiene en consideración la porosidad del comprimido (Lerk y col., 1979; Van Kamp y col., 1986b; Van Kamp y col., 1986c; Ferrari y col., 1996b), lo que Van Kamp y col. (1986b) atribuyeron a que se produce un aumento del volumen de los poros por la rotura de las uniones de hidrógeno entre las partículas, inmediatamente después de la entrada del medio de disgregación al interior del comprimido. Además, origina una rápida absorción del agua (Van Kamp y col., 1986b), que no se debe sólo a su acción capilar (Lerk y col., 1979), sino también a que parte del agua que absorbe entra en los poros de las

partículas de celulosa microcristalina; Bi y col., 1999) aumentando su tamaño (Caramella y col., 1984b; Ek y col., 1995; Westermarck, 2000), y al hinchamiento que experimentan sus partículas (Caramella y col., 1984b; Ek y col., 1995).

La acción disgregante de la croscarmelosa sódica es muy superior a la de la celulosa microcristalina, de forma que ha sido incluido dentro del grupo de los superdisgregantes (Gissinger y Stamm, 1980; Shangraw y col., 1980; Visavarungroj y Remon, 1990; Guyot-Hermann, 1992; Faroongsarng y Peck, 1994; Yen y col., 1997; Bi y col., 1999). Es conocido que una de las características de un disgregante es su elevada capacidad de hidratación (la hidrofilia) (Guyot-Hermann, 1992; Faroongsarng y Peck, 1994; Rizk y col., 1997), pues esta juega un papel muy importante en la absorción de agua al interior del comprimido (Guyot-Hermann, 1992; Faroongsarng y Peck, 1994). En este sentido Faroongsarng y Peck (1994) exponen que no sólo la capilaridad aumenta la absorción de agua por parte del compacto, sino que la hidrofilia del sistema poroso (constituido por el disgregante dentro del comprimido) también contribuye a ello. Luego una mayor hidrofilia del disgregante favorece el proceso de disgregación. Ac-Di-Sol<sup>®</sup> posee mayor capacidad de hidratación que Avicel<sup>®</sup> PH 101 (Concheiro y col., 1986; Faroongsarng y Peck, 1994; Ibrahim y col., 1996), así Faroongsarng y Peck (1994) observan que en comprimidos con una distribución de tamaño-volumen de poro similar, los comprimidos con croscarmelosa sódica absorben una mayor cantidad de líquido que los que contienen celulosa microcristalina, pues el primero es capaz de conducir una mayor extensión de líquido hasta el interior del compacto. Este también muestra una mayor capacidad de hinchamiento que Avicel<sup>®</sup> PH 101 (Faroongsarng y Peck, 1994), incluso cuando se encuentra en bajas proporciones (Wan y Prasad, 1990b).



La disgregación se ve fuertemente afectada por la formulación del comprimido (Chalabala y Malý, 1966; Van Kamp y col., 1986b; Ferrari y col., 1995; Ferrero y col., 1997a; Bi y col., 1999). Entre otras características, la solubilidad del sistema es un factor muy importante a tener en cuenta pues, según Ferrari y col. (1995), la solubilidad del componente mayoritario en la formulación de un comprimido afecta tanto a la velocidad como al mecanismo de disgregación del comprimido. Así, diversos autores (Caramella y col., 1986; Mufrod y Parrott, 1990; Caramella y col., 1990b; Rangaiah y col., 1994) encuentran que en formulaciones en las que el diluyente es insoluble, el mecanismo principal que promueve la liberación del principio activo (promueve la absorción del medio de disgregación y el desarrollo de la fuerza de disgregación) es la acción del agente disgregante. Además, en general los disgregantes muestran mayor eficacia dentro de un sistema insoluble (Paronen y col., 1985; Mufrod y Parrott, 1990; Johnson y col., 1991; Rangaiah y col., 1994), sobre todo en aquellos cuyo mecanismo de acción principal es el hinchamiento (Ferrari y col., 1995). Esto podría ser debido a que en comprimidos con excipientes solubles en el medio de disgregación, la disgregación tiene lugar por erosión de la superficie, produciéndose de forma simultánea los procesos de disgregación y de disolución. La disolución de los excipientes puede ser más rápida que la acción capilar o de hinchamiento que desencadenan el proceso de disgregación, y en consecuencia, el disgregante no podría ejercer presión en el interior de la matriz al no contactar con dicha matriz, dando lugar a un aumento en el tiempo de disgregación. Sin embargo, cuando el diluyente es insoluble, la disgregación y la disolución no ocurren simultáneamente, no se produce la disolución del diluyente, con lo que el disgregante se mantendría siempre en contacto con la matriz del compacto, ejerciendo una fuerza continua hasta la ruptura de la estructura del comprimido (Mufrod y Parrott, 1990; Rangaiah y col., 1994).

Botzolakis y Augsburger (1988b) sugieren que las propiedades de hinchamiento de los disgregantes puros (Poliplasdone XL-10<sup>®</sup>; Ac-Di-Sol<sup>®</sup>; Primogel<sup>®</sup>; almidón de maíz) correlacionan bien con el hinchamiento de comprimidos elaborados a partir de las formulaciones conteniendo estos disgregantes. Sin embargo, Vila-Jato y col. (1987) en su revisión bibliográfica sobre lo publicado a cerca de la eficacia de los distintos disgregantes, observan que los resultados obtenidos en los distintos trabajos revisados, a veces, son contradictorios, existiendo notables diferencias en su eficacia dependiendo de las características de la formulación, por lo que no pueden obtenerse conclusiones generales que puedan ser aplicadas a la totalidad de las formulaciones (Van Kamp y col., 1986b). Las propiedades físicas, así como el método de preparación de los comprimidos pueden influir en la capacidad del material para absorber medio de disolución e hinchar (Botzolakis y Augsburger, 1988b; Vila-Jato y col., 1987; Guyot-Hermann, 1992; Ferrero y col., 1997a). En este sentido, Van Kamp y col. (1986b) concluyen que la naturaleza del diluyente-aglutinante, la presencia de lubricante, el mecanismo de actuación del disgregante, en definitiva, y entre otros factores, la elección de los componentes de la formulación, así como el proceso de manufactura, afectan claramente a las propiedades de disgregación de los comprimidos (Khattab y col., 1993). Así, Doelker (1993), encuentra que en formulaciones basadas en MCC, si bien pueden preverse de forma razonable las características mecánicas de sus comprimidos, los perfiles de disgregación y de disolución de dichas formulaciones pueden variar enormemente en función de los componentes que integren la formulación.

El tiempo de disgregación de los comprimidos obtenidos a partir de las distintas formulaciones aparecen recogidos en la Tabla 9. El tiempo de disgregación (DT) se redujo drásticamente para las formulaciones con Ac-Di-Sol<sup>®</sup> (Velasco y col., 1994; Ferrero y col., 1997). Según Botzolakis y Augsburger (1988b) un aumento en la

eficacia de hinchamiento, significa que el hinchamiento ocurre más rápidamente que la entrada del líquido al interior del comprimido. En tales casos la expansión es causada parcialmente por la rotura de las uniones y/o recuperación elástica del compacto, y en parte por el hinchamiento de las partículas de disgregante. En nuestro caso, tenemos que la recuperación elástica aumenta con el porcentaje de Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, pudiendo contribuir al mecanismo de disgregación ejercido por nuestro disgregante, el hinchamiento y la acción capilar (Shangraw y col., 1980; Gissinger y col., 1982; Van Kamp y col., 1986a; Jovanovic y col., 1987; Botzolakis y Augsburger, 1988b; Wan y Prasad, 1990b; Guyot-Hermann, 1992; Bi y col., 1999).

Sin embargo, al igual que observaron en un trabajo previo Ferrero y col. (1997b), puede verse que se produce un leve aumento en el tiempo de disgregación para la formulación con un 10% de disgregante. En este sentido, Botzolakis y Augsburger (1988b), exponen que la velocidad de penetración del medio de disgregación a través de la red capilar podría constituir un paso limitante en la velocidad y extensión de hinchamiento de un disgregante, y por tanto de su eficacia como disgregante. Así, según estos autores, una disminución en la eficacia de hinchamiento podría deberse a cambios en la estructura del compacto que den lugar a una inaccesibilidad del líquido penetrante hasta las partículas de disgregante, o a cambios en la viscosidad del líquido debido a la disolución de alguno de los componentes de la mezcla, o a la formación de un gel por disolución parcial de las partículas de disgregante. Guyot-Hermann (1992) en su estudio sobre el proceso de disgregación y de los agentes disgregantes, considera que para conseguir una rápida disgregación, es necesario un movimiento rápido de entrada del agua al interior del comprimido, para lo cual es fundamental, la formación de una red hidrofílica continua e insoluble a lo largo de toda la matriz del comprimido (Patel y Hoppnen, 1966; Vila-Jato y 1987; Ferrero y col., 1996; Rizk y col., 1997), y de esta forma el líquido pueda llegar hasta todas las partículas del disgregante. Al mismo tiempo que no se desarrolle o genere viscosidad del líquido que penetra en el interior del comprimido, que

viscosidad que experimenta el líquido que penetra hasta el interior del comprimido cuando Ac-Di-Sol® aparece en altas proporciones dentro de la formulación, como se mencionó con anterioridad. Mollan y Çelik (1993) también observan una falta de correlación entre los perfiles de la resistencia a la rotura con los de los tiempos de disgregación.

Son numerosos los trabajos que ponen de manifiesto la importancia de la **estructura porosa** de los comprimidos en las propiedades de estos, sobre todo de aquellas que dependen de las características de penetración de líquidos en su interior; así, por ejemplo, Riippi y col. (1992), en su estudio sobre comprimidos de citrato de eritromicina, encuentran una estrecha relación entre los parámetros de porosidad obtenidos mediante un porosímetro de alta presión, y la resistencia a la rotura y la velocidad de disgregación. Para su determinación existen distintas técnicas, (Lerk 1993; Juppo, 1996a; Avila, 1996) entre la que cabe destacar la picnometría de helio, el método de adsorción de gas y la porosimetría de mercurio (Lerk, 1993; Avila, 1996). La porosimetría de mercurio, técnica empleada en nuestro trabajo, proporciona datos que se pueden complementar y comparar con los datos obtenidos a través de adsorción de gases, máquina de comprimir instrumentada, microfotografía y picnometría (Stanley-Wood y Johansson, 1980; Lowell y Shields, 1984). Además de ofrecer información acerca de la porosidad total o volumen de los espacios en el interior del comprimido, también aporta información sobre el tamaño y la distribución del tamaño de poro que constituye su estructura microporosa (Manual de porosímetro; Ávila, 1996). En primer lugar este método requiere la evacuación del aire atrapado en el interior de la muestra, para seguidamente ser sometida a presurización de forma que se fuerza la entrada de mercurio dentro de los poros. La medida del volumen de mercurio introducido, dará idea de la cantidad y distribución del tamaño de poros dentro de la muestra. Para el estudio del tamaño de los poros se requiere la asunción de un modelo que haga posible la interpretación de los datos de volumen de mercurio que penetra, a una determinada presión, dentro del sistema de poros del comprimido. El modelo se basa en la asignación de una forma geométrica determinada a los poros.

El método empleado en este estudio se basa en el modelo de Washburn, que considera que los poros presentan forma cilíndrica (Washburn, 1921a) en la que también se presupone que, tanto la tensión superficial del mercurio, como el ángulo de contacto, permanecen constantes (Juppo y Yliruusi, 1994; Ávila, 1996; Manual de Porosímetro):

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

donde P es la presión aplicada, r es el radio del capilar,  $\gamma$  es la tensión superficial del mercurio, y  $\theta$  es el ángulo de contacto entre el mercurio y la superficie del sólido, tomando estos dos últimos parámetros los valores de 480 erg  $\text{cm}^{-2}$  y  $140^\circ$  respectivamente (Ritter y Drake, 1945; Juppo y Yliruusi, 1994; Manual de Porosímetro).

A partir del análisis de los datos obtenidos de la intrusión de mercurio en el interior de los poros de los comprimidos, el porosímetro de mercurio proporciona una serie de parámetros, entre los que destacan los siguientes: densidad aparente (bulk density, g/cc), densidad real (apparent density, g/cc), volumen total intruido, porcentaje de porosidad (%), área superficial total ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) y radio medio de poro ( $\text{\AA}$ ).

Los datos dados como bulk density (g/cc) por el análisis llevado a cabo por el porosímetro, corresponden a la relación que existe entre la masa del sólido y el volumen que ocupa, incluyendo los huecos, luego puede ser considerado como la densidad aparente del comprimido. Este parámetro se corresponde con la densidad del comprimido cuando la muestra está en contacto con el mercurio a una presión de 25 psi (ligeramente superior a la presión atmosférica); a la cual los poros menores de  $7 \cdot 10^4 \text{\AA}$  no son intruidos por el mercurio (Quantachrome corporation, instruction manual), quedando pues incluidos en el volumen del comprimido a la hora de calcular la densidad del comprimido.

Entre los datos aportados por el porosímetro de mercurio, se encuentra el de apparent density (g/cc). Este parámetro constituye la medida de la densidad del comprimido realizada después de la intrusión de mercurio a alta presión, hasta alcanzar una presión máxima de 33000 psi, donde prácticamente el total de poros del comprimido han sido intruidos por el mercurio, a excepción de aquellos que poseen un radio de poro menor de  $32 \text{\AA}$  (volumen despreciable en la mayoría de los casos). Luego podría decirse que se trata de la densidad real o absoluta del

comprimido, ya que se corresponderá con la densidad del comprimido cuando el volumen utilizado para su cálculo excluye el volumen ocupado por la casi totalidad de los poros.

La medida de densidad absoluta de la muestra obtenida por intrusión de mercurio puede desviarse de su valor real por diversos motivos. Uno de ellos es que el volumen utilizado para su cálculo incluye los poros con un tamaño menor a 32 Å, de forma que el volumen medido puede ser mayor que el real, de manera que la densidad absoluta puede ser menor que la que posee en realidad. Otro factor que puede afectar a la determinación del valor real de la densidad absoluta del comprimido, es la compresibilidad de la muestra (Muñoz, 1996), la cual se traduce en términos de reducción de volumen. Así, la presión ejercida por el mercurio, pueda dar lugar a la compresión del lecho de polvo o del comprimido (fundamentalmente de los poros), o a una compresión también a nivel de las partículas (molecular) de forma que el volumen determinado sería menor que el real, y por tanto un valor para la densidad mayor al real (Muñoz-Ruiz y col., 1996). Con el fin de conocer la compresibilidad de la muestra, y evitar la interferencia de esta en los datos de porosidad, se emplean técnicas como la introducción de la muestra en el interior de un profiláctico (Johnston y col., 1990). Los resultados obtenidos tras la aplicación de esta técnica, parecen indicar que la compresibilidad de nuestras formulaciones se debe más al efecto dentro del sistema de poro de la muestra que a la compresión molecular, pues en el caso en que la compresibilidad se debiera a la compresión particular, el volumen real de la muestra se reduciría, de forma que la densidad medida sería mayor, y en nuestro caso, la densidad absoluta, determinada mediante el uso del profiláctico, muestra un valor menor al obtenido sin él.

**Tabla 10. Valores de densidad aparente y absoluta obtenidos mediante el uso de un profiláctico**

Lote	Blanco	A	B	C
Parámetros				
Densidad Aparente (g/cm <sup>3</sup> )	0.6108	0.4530	0.4856	0.4348
Densidad Real o Absoluta (g/cm <sup>3</sup> )	0.6774	0.7784	0.9026	0.7429

La compresibilidad del mercurio también podría afectar al valor del volumen de la muestra (Lowell y Shield, 1983), pero el valor de esta es tan bajo, que no tiene un efecto apreciable sobre la medida de dicho volumen.

El volumen total intruido (cc/g) es la cantidad de mercurio que se introduce en los poros desde que comienza el ensayo hasta que se alcanza la máxima presión (33000psi). Este parámetro es utilizado para el cálculo del porcentaje de porosidad, de forma que, en general, a mayor volumen intruido, mayor porcentaje de porosidad del comprimido. Este parámetro aporta información sobre la proporción de poros de la muestra en relación al volumen total de la misma, se calcula a partir del producto de la densidad aparente (bulk density) (g/cc) por el volumen total intruido por unidad de muestra (g/cc) (Landín y col., 1992). Las diferencias, entre lotes, de los valores que toma este parámetro pueden ser consideradas representativas, cuando son mayores al 1%, indicando que se ha producido una reestructuración del sistema poroso (Quantachrome corporation, instruction manual).

El área superficial total de poro (m<sup>2</sup>/g), da idea de la superficie ocupada por los poros dentro del comprimido.

Todos estos parámetros permiten tener una idea bastante aproximada sobre el volumen ocupado por los poros en el interior del comprimido, pero si son considerados de forma aislada, estos no ofrecen información sobre el tamaño de los



poros, ni sobre la cantidad de poros que presenta un determinado tamaño. Sin embargo, un estudio conjunto de estos parámetros puede aportar algún dato más sobre la estructura porosa; así, por ejemplo, en el caso de que se observe un mismo porcentaje de porosidad, si al mismo tiempo se aprecia una mayor área superficial, esto puede ser indicativo de una mayor población de poros de menor tamaño (Ávila, 1996). El tratamiento de los datos de forma conjunta, así como el conocimiento de cómo se distribuye la población de poros respecto a su tamaño, es necesario, ya que puede ocurrir que los valores tomados por dichos parámetros podrían corresponder tanto a un elevado número de poros de pequeño tamaño como a un único poro de gran tamaño. Para poder determinar si se debe a uno u otro caso, se puede hacer uso de una serie de datos adicionales, aportados también por el porosímetro, y que ayudan a comprender mejor los resultados mostrados por los parámetros anteriores. Estos datos son los de la media, la moda y la mediana del radio de poro, así como los valores de volumen, área superficial y fracción de poro que corresponden a cada uno de dichos radios. Para su determinación, se tienen en cuenta la función de distribución de volumen,  $D_v(r)$ , la de distribución de área  $D_s(r)$ , ambas en función del radio de poro, y la fracción de número de poro, los cuales a su vez dependen del término  $dv/dp$ , que es la primera derivada de los valores del volumen frente a la presión aplicada.

Los máximos de las funciones de distribución de volumen y de área se corresponderán con los valores de la moda para el volumen intruido y el área superficial respectivamente.

La moda de la función de distribución de volumen y moda de la fracción de número de poro indican el radio de poro en el que existe mayor fracción de población.

En general, los valores para el radio de poro para el volumen, área superficial y fracción de número de poro suelen coincidir

La mediana para la fracción de número de poro, es un dato interesante, pues corresponde al radio en el cual la fracción de número de poro es 0.5; luego,

cuanto más bajo sea, menor será el radio de poro de la mitad de la población de poro restante, aumentando la posibilidad de que exista una mayor población de poros de menor tamaño.

Con este mismo fin, se obtiene también la representación gráfica de la variación del volumen de mercurio intruido ( $dV/dP$ ) frente al radio de poro ( $R$ ), la cual muestra la velocidad de intrusión del mercurio a diferentes presiones. Esta curva con frecuencia es utilizada para determinar el radio o la presión a la cual se obtiene el máximo volumen intruido. La integral  $dV/dP$  en todo el rango de presiones (área bajo la curva) muestra el volumen total intruido (Juppo y Yliruusi, 1994). Del mismo modo se representa gráficamente la función de distribución de volumen [ $D_V(r)$ ] frente al radio de poro ( $R$ ), que indica el cambio de volumen de mercurio intruido por unidad de intervalo de poro (Ritter y Drake, 1945), pues refleja, no sólo el volumen intruido en cada punto y por tanto la distribución de tamaño de poro, sino que también proporciona información acerca del radio de poro en el que aparece mayor población de poros. Ambas curvas pueden mostrar cierta diferencia entre sus máximos. Esto es atribuido a la naturaleza matemática de la ecuación de  $D_V(r)$  (Juppo y Yliruusi, 1994), ya que su valor depende de la presión a la que es intruido el mercurio. Así, un volumen pequeño, si es intruido a alta presión, con frecuencia genera un valor muy superior al producido por un mayor volumen intruido a una presión igual o mayor (Quantachrome corporation, instruction manual).

Otra representación gráfica que puede ser de utilidad es la función  $D_V(\log r)$  frente al radio de poro, ya que sirve para reducir el amplio rango de valores que puede mostrar la función de distribución de volumen (Quantachrome corporation, instruction manual). Según Juppo (1996c), la transformación logarítmica refleja de forma más pronunciada y detallada la región correspondiente a poros de mayor tamaño. De esta forma, la aparición de poros de un tamaño superior a 2  $\mu$ m de diámetro son detectados con mayor claridad en este tipo de gráfica que en la de distribución de volumen  $D_V(r)$  (Juppo 1996c).

La determinación de todas estas curvas permite que todos los datos medidos a través de la intrusión de mercurio puedan ser usados en la interpretación de la estructura porosa de las muestras en estudio. La división del volumen total de poro en categorías según los intervalos de radio de poro puede distorsionar los resultados obtenidos a partir de los datos recogidos, dando lugar a pérdida de parte de la información. Por tanto, debe realizarse un estudio detallado de todos los datos (Juppo y Yliruusi, 1994).

Si se tiene en cuenta que la estructura porosa del comprimido puede afectar en gran medida a características tan importantes como la resistencia a la rotura, el tiempo de disgregación (Gebre-Mariam y Armstrong, 1995) o la velocidad de disolución, justifica un conocimiento aún más detallado de su estructura de poro. Algunos autores encuentran correlación entre el comportamiento de la formulación frente a la compresión y la porosidad del comprimido, considerando, además, que los datos obtenidos a partir del estudio de la porosidad pueden servir de ayuda para justificar determinados comportamientos y características de los comprimidos (Duberg y Nyström, 1982; Çelik y Marshall, 1989; Wikberg y Alderborn, 1991; Vogel y Schmidt, 1993; Juppo, 1996b).

La resistencia a la rotura y su relación con la estructura porosa del comprimido, ha sido objeto de un gran número de estudios (Ryshkewitch, 1953; Hiestand, 1985b; Vromans y col., 1985; De Jong, 1991; Lerk, 1993; Juppo, 1996b; Van der Voort Maarschalk y col., 1996; Van Veen y col., 2000). Así Ryshkewitch (1953), Shotton y Ganderton (1960a), Pitt y col. (1990), Otsuka y Matsuda (1993) encuentran una relación lineal entre resistencia a la rotura y porosidad, debido a que ésta es controlada por la porosidad del comprimido. Otros autores (Leuenberger y col., 1989; Riepma y col., 1990, 1991, 1992) señalan una estrecha correlación lineal entre resistencia a la rotura y superficie específica. Otros (Lerk y col., 1983; Vromans y col., 1985; De Boer, 1986; Vromans y col., 1987c) consideran que la resistencia de los comprimidos está relacionada con el área superficial de poro. Lerk (1993), relaciona a su vez el área superficial de poro con el área superficial específica interna que existe inicialmente (del polvo) y la creada

por la fragmentación sufrida por el material bajo compresión, de forma que ambos favorecen el aumento del área superficial de poro. Este mismo autor (Lerk, 1993), en su investigación acerca del comportamiento de la lactosa, estudia la estructura porosa de los comprimidos mediante porosimetría de mercurio, y observa que, en algunos casos, no se produce un aumento de la resistencia a la rotura con el aumento del área superficial específica de poro de los comprimidos. Por el contrario, y de acuerdo con otros autores (Riepma, 1993; Zuurman y col., 1994; Juppo, 1996b), sí observa una disminución de la resistencia al aumentar el diámetro de poro. Juppo (1996a) señala que el comprimido consiste en una compleja estructura de partículas sólidas y de aire, de forma que no puede establecerse una relación entre porosidad y la resistencia a la rotura que sirva para todo tipo de formulación, sino que la dependencia de la resistencia a la rotura con la microestructura del comprimido se debe determinar empíricamente.

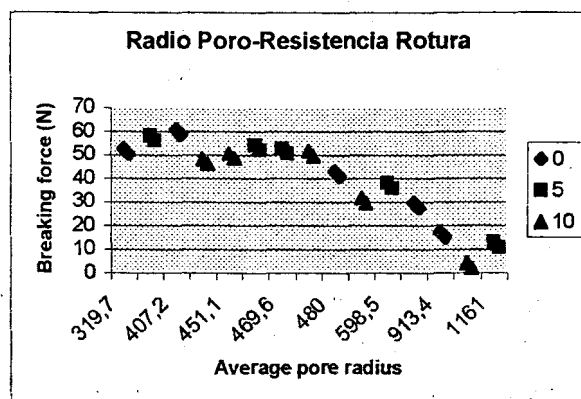


Figura 1. Resistencia a la rotura vs radio medio de poro para las tres formulaciones en estudio.

Nuestros resultados muestran una posible relación entre la resistencia a la rotura y el radio medio de poro de los comprimidos. En general, un aumento en el radio medio de poro de los comprimidos se corresponde con una disminución de la resistencia a la rotura. Esta relación fue observada en estudios previos llevados a cabo por otros autores. Riepma y col. (1993) en comprimidos elaborados por

granulación húmeda muestra una relación exponencial o hiperbólica entre la media del tamaño de poro y la resistencia a la rotura.

Juppo (1996b), en su estudio sobre la relación entre la resistencia a la rotura y la estructura porosa de comprimidos elaborados a partir de granulados de glucosa, lactosa y manitol, señala que una disminución en el volumen de poros de mayor tamaño y un desplazamiento de la distribución de volumen respecto del radio, hacia poros de menor tamaño, están relacionados con una mayor resistencia mecánica de los comprimidos. Doelker (1993), también propone que una disminución en la resistencia de los compactos puede deberse a un aumento de la porosidad. Esto concuerda con la tendencia a la disminución, en general, del porcentaje de porosidad y del radio medio de poro, al tiempo que aumenta la resistencia a la rotura con la presión. La Figura 1 muestra la existencia en nuestro estudio de una relación lineal entre la resistencia a la rotura y el radio medio de poro para todas las formulaciones ensayadas. El coeficiente de correlación junto con la significación estadística de este valor determinado en cada caso así lo demuestran.

Zuurman y col. (1994) muestran la existencia de una estrecha relación entre radio medio de poro y resistencia a la rotura, de forma que, en general, se produce una disminución en la resistencia a la rotura al aumentar el radio medio de poro. Según estos autores, la posibilidad de deformación potencial de un lecho de polvo cuando es sometido bajo presión, aumenta conforme aumenta la porosidad total del lecho de polvo, pues de esta manera, existe mayor cantidad de espacio disponible para el proceso de deformación, independientemente del mecanismo de deformación del sistema. Así, una baja densidad aparente del lecho del polvo, y por tanto, mayor porosidad, podría traducirse en una mayor capacidad de deformación, dando lugar a comprimidos con menor radio de poro, y por tanto con mayor resistencia a la rotura. Estos autores consideran que valores inferiores a 0.55 g/cc se corresponden con una baja densidad aparente, por lo que podría decirse que todas nuestras formulaciones poseen bajas densidades. Esto podría contribuir a justificar que la mayor población de poros para todas las formulaciones se

encuentre, en general, muy próxima a los 32 Å, lo cual se observa a partir de los datos de la moda para el radio de poro que aparecen en las tablas (anexo) y de las gráficas de distribución de volumen en función del radio de poro  $[(D_v(r))]$ . Juppo y Yliruusi (1994), en su estudio sobre la distribución del tamaño de poro para gránulos de glucosa, lactosa y manitol, atribuye el aumento del porcentaje de porosidad de los granulados de manitol, a la naturaleza fibrosa de estos, que conducen a la formación de una red con elevado número de poros de pequeño tamaño. Si tenemos en cuenta que nuestras formulaciones están constituidas en su mayoría por partículas de naturaleza fibrosa, como son las de celulosa microcristalina y las de Ac-Di-Sol (Guyot-Hermann, 1992), esto podría contribuir, además, a explicar los valores para la moda del radio tan cercanos a 32 Å, así como la presencia de una cierta cantidad de poros en intervalos de radio sensiblemente mayores.

En este sentido, Zuurman y col. (1994) señalan que una mayor disponibilidad de espacio antes del proceso de compresión, permite que las partículas individuales deformen con mayor facilidad dentro de la muestra porosa, considerando esta "deformación" como si se tratase de un comportamiento plástico, en el que el mecanismo interno de este engloba el reordenamiento y la fragmentación. Esto puede estar relacionado con la idea expuesta por otros autores (Ferrero, 1995, Ferrero y col., 1997) según la cual el disgregante forma una estructura continua en el interior de la mezcla de polvo, favoreciendo un aumento del comportamiento plástico de las partículas. Pues, en general, a igual presión de compresión se obtiene mayor densificación (mayor densidad aparente de los comprimidos), datos que coinciden con los mayores porcentajes de plasticidad para las formulaciones con disgregante (Tabla 8).

Si observamos la tabla 11, coincidimos con otros autores (Shelikoff y Katdare; Adolfsson y col., 1999) al no observar una clara relación entre los valores del área superficial de poro y la resistencia a la rotura de las distintas formulaciones. Según Juppo (1996b), no necesariamente siempre tiene que existir relación entre área superficial de poro y resistencia, pues el área superficial total

está fuertemente influenciado por el número y tamaño de los poros, de forma que los que mayoritariamente afectan a su valor son la población de poros pequeños. Así, es posible que se produzca un cambio considerable en la resistencia a la rotura de los comprimidos debido a una modificación del diámetro de poro, sin que se observe alteración de la porosidad total del comprimido (Ávila, 1996). Este autor (Juppo, 1996a) observa además que los cambios en la microestructura de los comprimidos son detectados principalmente en la distribución volumen-tamaño de poro del comprimido [DV(d)]. Por otro lado, Adolfsson y col. (1999) en su estudio acerca de los mecanismos de unión dominantes en los comprimidos y los factores que influyen en ellos, señalan que la determinación del área superficial implicada en la formación de uniones entre las partículas mediante el uso de la técnica de porosimetría de mercurio, así como de la adsorción de gas puede llevar a error, debido a que dichas técnicas pueden incluir, en los datos obtenidos a partir de estas, el área de las grietas y el de los poros intraparticulares, las cuales no intervienen en la atracción interparticular.

El riesgo de sobreestimación en el área superficial del comprimido que realmente contribuye en la mecánica de unión entre partículas, ha sido también puesta de manifiesto por otros autores (Alderborn y col., 1985b).

En general, en materiales que experimentan deformación por fragmentación durante el proceso de compresión, un aumento de la fragmentación con el aumento de la presión, origina un aumento del área superficial total de poro (Eriksson y Alderborn, 1994; Juppo, 1996a; Adolfsson y col., 1999), y por tanto, según Juppo (1996a), del número de poros de tamaño muy pequeño. Sin embargo, este mismo autor, encuentra que, para el caso de la lactosa, el aumento de la fragmentación con la fuerza de compresión, origina poros grandes, por lo que un aumento de dicha presión de compresión no afecta prácticamente al área superficial de poro, produciéndose sólo variaciones leves del área superficial total. Nuestros datos del área superficial (Tabla 11), muestran que, en general, en el intervalo de presiones de 100-200 MPa, éstos son mayores para las formulaciones con disgregante, al tiempo que el radio medio de poro es menor.

**Tabla 11. Valores de densidad aparente (g/cc), densidad real o absoluta (g/cc) área superficial total (m<sup>2</sup>/g), radio medio de poro (Å) volumen total intruido (cc) y porcentaje de porosidad (%) para los lotes en estudio.**

Lote	0					5					10				
	50	100	150	200	250	50	100	150	200	250	50	100	150	200	250
Densidad Aparente (g/cm <sup>3</sup> )	1,0622	1,1378	0,9635	1,3496	1,3119	1,1328	1,2616	1,3075	1,3773	1,3402	1,1015	1,2321	1,2910	1,3213	1,3323
Densidad Real o Absoluta (g/cm <sup>3</sup> )	1,3753	1,3434	1,0518	1,5582	1,4819	1,4905	1,5365	1,5294	1,5542	1,5232	1,4284	1,4943	1,5010	1,5144	1,5436
Area Superficial Total (m <sup>2</sup> /g)	5,1295	3,8233	6,5176	4,5812	5,3144	4,1173	5,4486	5,4583	5,0312	4,7856	4,2347	5,2614	5,1404	5,1998	5,1832
Radio Medio Poro (Å)	913,4	800,8	319,8	480,0	407,2	1161	598,5	469,6	370,0	459,8	1102	592,6	477,5	442,8	451,1
Volumen Total Intruido (cc)	0,2394	0,1531	0,1042	0,1099	0,1082	0,239	0,163	0,1282	0,0931	0,11	0,2333	0,1559	0,1227	0,1152	0,1169
Porosidad (%)	25,43	17,42	10,04	14,83	14,20	27,07	20,56	16,76	12,82	14,74	25,70	19,21	15,84	15,22	15,58



Quizás esto sea debido a la mayor tendencia a la fragmentación durante la compresión para dichas formulaciones. Sin embargo, Adolfdon y col. (1999), encuentran para la celulosa microcristalina, un extenso aumento del área superficial con la presión, atribuyéndolo a su estructura, a pesar de su comportamiento de densificación eminentemente plástico. Quizás este pueda ser el motivo de que también la formulación A posea una extensa población de poros de menor tamaño, al igual que las formulaciones con disgregante. En este sentido Juppo (1996a), señala que tanto la deformación plástica como la fragmentación contribuyen a aumentar el área superficial; luego es posible que la combinación de ambos mecanismos, pueda dar lugar a mayores valores del área superficial total, y a su vez mayor número de poros de menor tamaño. La falta de relación del área superficial con la presión, sobre todo para las formulaciones A y C, y la menor variación del valor del área superficial con la presión, pueden ser debidos como en el caso de la lactosa por la aparición de poros de tamaño grande.

Otsuka y Matsuda (1993) encuentran una relación entre la porosidad del comprimido después de la eyección y la energía de compresión, de forma que la porosidad disminuye con el aumento de la energía de compresión. En nuestro caso (Tabla 11) se observa una disminución, en general del porcentaje de porosidad y del radio medio de poro con el aumento de la presión, salvo a 150 Mpa para la formulación sin disgregante, y a 250 MPa para las formulaciones con disgregante. En el caso de las formulaciones con disgregante, este ligero aumento en el porcentaje de porosidad como del radio a esta presión puede ser atribuido a la recuperación elástica del comprimido. Así, Gebre-Mariam y Armstrong (1995) en su estudio comparativo del uso de distintos almidones en comprimidos con paracetamol como principio activo observan un aumento del porcentaje de porosidad en comprimidos al aumentar el porcentaje de disgregante (almidón), que justifican por la elasticidad que experimentan las partículas de almidón cuando son sometidas a presión.

Los resultados que aparecen en la tabla 11, muestran, para la formulación sin disgregante a las presiones de 50 MPa y 250 MPa, mayor área superficial, menor radio medio de poro, así como menor porcentaje de porosidad que para las formulaciones con disgregante. Teniendo en cuenta todo lo comentado hasta ahora, en principio, a estas presiones, los comprimidos elaborados a partir de la formulación con 0% de disgregante deberán poseer resistencia a la rotura superior a la de las formulaciones con disgregante, como así sucede. La menor densidad aparente para la formulación A a estas presiones que para las formulaciones B y C, podría hacer pensar que sus comprimidos deberían poseer mayor porosidad, y por tanto, menor resistencia a la rotura, pero como ya se ha comentado, ha de tenerse en cuenta también el valor que toma la densidad real del comprimido. Sin embargo, y teniendo en cuenta que el porcentaje de porosidad está sometido a errores de cálculo al depender de la determinación experimental de la densidad aparente, la cual a su vez depende de la densidad real (Zuurman y col., 1994) es por lo que otra forma de hacer una valoración de la porosidad del comprimido sería viendo las diferencias entre estas densidades. A partir de la tabla 11 podemos ver que la diferencia entre estas densidades para la formulación sin disgregante es menor que para las formulaciones con disgregante; lo que concuerda con la mayor resistencia a la rotura de la formulación A.

Juppo y Yliruusi (1994), obtienen un mayor empaquetamiento, y por tanto, estructuras más densas cuando someten a presión un granulado con una amplia distribución de tamaño de partícula. Por este motivo (el mejor empaquetamiento), estos autores, encuentran que una amplia distribución del tamaño de partícula, puede dar lugar a que el máximo para la función de distribución del volumen [ $D_V(r)$ ], la moda (Avila, 1996), disminuya su valor. A partir de la Tabla 5, y como se comentó en su momento, se observa una mayor distribución de tamaño de partícula para las formulaciones con disgregante, lo cual podría estar relacionado con el aumento, en general, de la densidad aparente y de la densidad real, determinadas por porosimetría de mercurio, para las formulaciones con disgregante. Además, los valores de la media, moda y mediana (tablas anexo) muestran, también una disminución del valor de radio de poro que más se repite en la población, cuando el

disgregante está presente en la formulación. Sin embargo, debido a que las propiedades de un comprimido son consecuencia tanto de los fenómenos de consolidación como de expansión (Van der Voor Maarschalk y col, 1996), es posible que la relación entre estos parámetros no sea totalmente lineal, pues, entre otros factores, un aumento en la recuperación elástica del comprimido puede originar un aumento del tamaño de poro, y modificar la tendencia esperada.

Generalmente, el proceso de disolución del principio activo a partir de comprimidos administrados por vía oral, está limitado o controlado por el proceso de disgregación del comprimido. En la disgregación de los comprimidos, la absorción de agua por los comprimidos juega un papel importante (Van Kamp y col., 1986b; Bi y col., 1999). Como consecuencia, la velocidad de disgregación de los comprimidos, y a su vez la velocidad de disolución, pueden verse limitadas por la velocidad y extensión de absorción de medio de disolución por el sistema (Dees, 1980).

Como ya se ha visto anteriormente, la entrada de agua al interior del comprimido parece ser necesaria para la rápida disgregación de los comprimidos, probablemente debido a la necesidad que tiene el disgregante de contactar con el agua para desencadenar su acción disgregante, provocando la ruptura de la estructura del comprimido, así como por la capacidad del agua para aniquilar las uniones intermoleculares (Erdős, 1986; Guyot-Hermann, 1992).

Un aumento de la cantidad de poros de menor tamaño dentro del comprimido podría dificultar el acceso del medio al interior de comprimido, lo cual podría dar lugar a un aumento del tiempo de disgregación (Selkirk y Ganderton, 1970a, 1970b). El aumento de la presión de compresión, en general, tiende a disminuir la porosidad del comprimido, o al menos del tamaño de sus poros, de forma que puede originar una disminución de la velocidad de entrada del medio al interior del comprimido, e incluso una disminución de la cantidad total de agua

Para todas las formulaciones se puede observar un aumento del tiempo de disgregación con la fuerza de compresión, lo que podría atribuirse a la disminución

del tamaño de poro producido como consecuencia del aumento de la presión ejercida en el proceso de compresión (Gebre-Mariam y Armstrong, 1995).

De acuerdo con la ecuación de Washburn (Washburn, 1921b), la entrada de medio de disolución al interior del comprimido puede estar determinada, entre otros factores por la estructura porosa del comprimido. Así la velocidad de penetración de los líquidos es afectada por la porosidad del comprimido (Singh y col., 1968; Ganderton, 1969; Ganderton y Selkirk, 1970; Guyot-Hermann, 1992), de forma que una disminución del radio de poro, origina una disminución de la velocidad de entrada del medio al interior del comprimido (Selkirk y Ganderton, 1970a). Un aumento de la porosidad total conlleva una disminución del tiempo de disgregación (Borzunov y Shevchenko, 1967; Selmeczi y Kedvessy, 1970). Pero la complejidad del sistema poroso del comprimido (Faroongsarng y Peck, 1994; Ferrero y col., 1996; Juppo, 1996b) y de los mecanismos de penetración del medio (Faroongsarng y Peck, 1994) pueden dar lugar a modificaciones en la relación entre porosidad y velocidad de penetración del medio, y por tanto, de la relación entre porosidad y velocidad de disgregación y de disolución. Un aumento del tamaño de poro, puede conducir a un aumento de la velocidad de penetración inicial del líquido al interior del comprimido, lo que puede afectar al grado de saturación final de los comprimidos. Una entrada rápida del medio puede dar lugar a un aislamiento de una amplia fracción de los poros de pequeño tamaño del sistema, dando lugar a un grado de saturación menor que si la entrada del líquido se produce más lentamente, pudiendo alcanzar un grado de saturación total del comprimido (Ganderton y Selkirk, 1970; Selkirk y Ganderton, 1970a; Van Kamp y col., 1986b Ferrero y col., 1996).

Si el objetivo del tratamiento es lograr una alta concentración de PA en sangre, será esencial, en la eficacia de un producto, una rápida disolución de éste desde el comprimido (Parrot, 1989).

Un principio activo administrado en la forma farmacéutica comprimidos debe, tras la liberación, disolverse para que pueda ser absorbido y transportado al

sistema sanguíneo (López-Solís y Villafuerte-Robles, 2001). Sin embargo, para algunos fármacos la disolución debe ser precedida por la disgregación del comprimido (Roche-Johnson y col., 1991), constituyendo este un paso necesario, que asegura una mayor exposición de área superficial de las partículas, de acuerdo con la ecuación de Noyes-Whitney (Khattab y col., 1993); toda vez que la velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial de fármaco disponible al medio de disolución (Swanepoel y col., 2000). Disgregantes de acción inmediata (Shangraw y col., 1980; Bhargava y col., 1991; Johnson y col., 1991; Khattab y col., 1993; Ibrahim y col., 1996; Yen y col., 1997) tales como la croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón y crospovidona son normalmente empleados para mejorar la disgregación del comprimido, y por tanto, la velocidad de disolución del principio activo. Aunque, como se ha visto la disgregación es considerada frecuentemente como un requisito previo para la disolución del fármaco, esta, de ninguna manera, asegura que dicho fármaco disuelva, alcanzando una adecuada biodisponibilidad (Johnson y col., 1991; Gordon y col., 1993a; López-Solís y Villafuerte-Robles, 2001). Así pues, es importante examinar como afecta la eficacia de un superdisgregante en el contexto de la velocidad de disolución (Gordon y col., 1991, 1993a; López-Solís y Villafuerte-Robles, 2001).

El efecto del disgregante sobre la liberación del principio activo desde los comprimidos, depende de la formulación y de las condiciones de elaboración. Uno de los mejores métodos utilizados para predecir la influencia de estos factores en la velocidad de disolución de los principios activos, es el test de disolución in vitro (Lerk y col., 1982). La disolución in vitro ha sido reconocida como un importante elemento en el desarrollo de una formulación (Khattab y col., 1993; Ju y Liaw, 1997), pudiendo incluso ser usado como un sustituto de la bioequivalencia bajo ciertas condiciones (Leeson, 1995; Ju y Liaw, 1997; Chow y Ki, 1997; Swanepoel y col., 2000).

Así, la importancia de los ensayos de disolución radica, entre otros aspectos, en que, salvo en muy raras ocasiones en que el fármaco puede ser

absorbido sin necesidad de que se disuelva previamente en los fluidos fisiológicos, la totalidad del PA que se disuelve es susceptible de ser absorbido de inmediato. Por tanto, aquellos factores que afecten a la velocidad de disolución también influirán en la cantidad de fármaco absorbido (Parrot, 1989), alterando así su biodisponibilidad (Gordon y col., 1990; Johnson y col., 1991; Guyot-Hermann, 1992; Ferrari y col., 1996).

Existen otros aspectos por los cuales la realización de este tipo de ensayos es importante tanto en investigación como en la industria, ya que son de gran utilidad en el desarrollo de nuevas formulaciones (elección de excipientes adecuada a la consecución de los objetivos que se pretenden alcanzar con la nueva formulación, ajuste de la liberación del PA a la de uno de referencia), en el registro de especialidades (cumplimiento de especificaciones establecidas por las Farmacopeas u otros textos oficiales), en el control de calidad (velocidad de disolución en la forma farmacéutica final, uniformidad de lote, estabilidad en cuanto a caducidad del producto), en el establecimiento de ensayos y especificaciones oficiales de compendios nacionales e internacionales, etc...

Los ensayos de disolución aportan información acerca de: la velocidad intrínseca del principio activo en estado puro, puesto que ésta varía según las características físico-químicas del fármaco (sus polimorfos, formas cristalinas, tamaño de partícula, grados de hidratación, etc) (FDA, 1985; Çelik y Driscoll, 1993; Otsuka y Matsuda, 1993); la velocidad de disolución del fármaco para las distintas formas farmacéuticas bajo la cuál pueda ser comercializado o presentado (cómo afecta la formulación y la tecnología utilizada en la liberación del fármaco), siendo una forma de controlar que la calidad del producto se mantiene cuando se han introducido cambios dentro de una formulación ya existente en el mercado (FDA, 1995; Polli y col., 1996, 1997; Swanepoel y col., 2000); la cantidad máxima de fármaco liberado a partir de la formulación en estudio (indicando el porcentaje máximo de dosis susceptible de ser absorbido), y proporcionan una idea aproximada sobre su biodisponibilidad. Así pues, es considerado uno de los mejores métodos de control de calidad de los lotes de fabricación de una

especialidad farmacéutica (Ishii y col., 1997; Shah y col., 1998; Swanepoel y col., 2000). Además es obligatorio realizar el estudio de velocidad de disolución del lote destinado al ensayo de bioequivalencia, y permite establecer correlaciones in vivo/in vitro. (Ishii y col., 1996, 1997; Ju y Liaw, 1997; Abuzarur-Aloul y col., 1998, FDA, 1997).

El proceso de "LADME" (Liberación-Absorción-Distribución-Metabolismo-Excreción) comienza con la liberación del PA desde la forma farmacéutica administrada. Una vez liberado el fármaco, este debe disolverse en el medio y, en general, encontrarse en su forma no ionizada para que pueda ser absorbido. Excepto en el caso de las soluciones, la fase de liberación es la que, mediante métodos y medios biofarmacéuticos, es más fácil modular la modificación de las características de la forma de dosificación, de modo que se logre la liberación del PA en el momento y a la velocidad más oportunas para lograr la actividad terapéutica óptima. De este modo surgen las formas farmacéuticas de liberación inmediata, de liberación retardada y de liberación prolongada.

La disolución del PA, esencialmente implica la liberación de fármacos desde la superficie del sólido a la solución, seguida de la transferencia de este al seno del líquido (Hussain y col., 1992). En las formas de liberación inmediata, el paso de las moléculas del fármaco a la interfase sólido-líquido se produce con mayor rapidez que el paso desde esta zona al seno de la disolución, por lo que, la velocidad de disolución vendrá determinada por esta última etapa.

La velocidad de disolución puede definirse como la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo unas determinadas condiciones de trabajo. Para las formas farmacéuticas de liberación inmediata, habitualmente ha sido utilizado un único tiempo del perfil de disolución como test de control de calidad de liberación. Sin embargo, un único punto no caracteriza completamente al proceso de disolución (Shah y col., 1998). Es por ello que, para el estudio del perfil de disolución de una formulación, así como para la comparación entre los

perfiles de disolución de varias formulaciones, han sido propuestos recientemente diferentes métodos (Shah y col., 1987; Sathe y col., 1996; Tsong y col., 1996; Moore y Flanner, 1996; Chow y Ki, 1997): métodos modelo-independientes (análisis estadísticos) (Shah y col., 1987; Tsong y Hammerstron, 1996), y métodos modelo-dependientes (CMC, 1995; Polli y col., 1996, 1997; Shah y Polli, 1996; Chow y Ki, 1997; Ju y Liaw, 1997; Fassihi y Pillay, 1998). Uno de los métodos estadísticos más utilizados es el basado en el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) (Mariño y col., 1994; Ju y Liaw, 1997; Polli y col., 1997; Costa y col., 2001). Varios modelos teórico-cinéticos han sido utilizados para describir la disolución de fármacos mediante el análisis de unos parámetros obtenidos después del ajuste de los datos a un modelo matemático seleccionado previamente. (Makoid y col., 1993; Sathe y col., 1996). Los modelos teóricos que se utilizan, generalmente, en el procedimiento de ajuste del perfil de disolución que se ha obtenido experimentalmente, son: ecuación para cinética de orden cero, ecuación de cinética de primer orden o exponencial o modelo de Wagner (Gibaldi y Feldman, 1967; Wagner, 1969; Tsong y Hammerstrom, 1994), ecuación de Weibull (Weibull, 1951; Langenbucher, 1972), modelo de Higuchi (Higuchi 1961, 1963), modelo de Hixson-Crowell, modelo de Korsmeyer-Peppas (Ju y Liaw, 1997; Costa y col., 2001).

En general, los perfiles de disolución de las formas farmacéuticas de administración oral, obedecen a una cinética de orden uno (Wagner, 1969; Ishii y col., 1997); además, Najib y Jalal (1988) y Domínguez y col. (2000) asocian la cinética de primer orden con las formas farmacéuticas de liberación rápida. Según otros autores (Goldsmith y col., 1978; Romero y col., 1991; Vudathala y Rogers, 1992), la ecuación de Weibull, es la que con mayor frecuencia, se ajusta con éxito a casi todas las curvas de disolución en estudio, siendo ésta la que se aplica en un gran número de casos. Es por esto, que en nuestro estudio aplicaremos el orden uno y el modelo de Weibull para comprobar cual de ellos se ajusta mejor a las curvas obtenidas a partir de nuestros datos experimentales.



La aplicación del modelo basado en la cinética de orden uno, la cantidad de fármaco disuelto por unidad de tiempo, es directamente proporcional a la cantidad remanente que queda por disolver (Wagner, 1969; Domínguez y col., 2000). La aplicación de este modelo a los estudios de disolución fue propuesto por primera vez por Gibaldi y Feledman (1967) y por Bagner (1969). La ecuación matemática para este modelo es la siguiente:

$$Q_t = Q_\infty (1 - e^{-K_d(t-t_0)})$$

donde  $Q_t$  es la cantidad de principio activo remanente a tiempo  $t$ ,  $Q_\infty$  es la cantidad o fracción de principio activo disuelto a tiempo infinito y  $K_d$  es la constante de proporcionalidad de orden uno. Para una reacción de primer orden, la concentración de principio activo es liberada de forma exponencial con respecto al tiempo (Levin, 1966). Los parámetros modelísticos para esta ecuación son  $Q_\infty$  y  $k_d$ .

El modelo de Weibull es una ecuación empírica general (Weibull, 1951), que fue adaptada para los procesos de liberación-disolución por Langenbucher (1972). La ecuación que corresponde a este modelo es la siguiente:

$$Q_t = Q_\infty (1 - e^{-\beta (t-t_0)^\beta})$$

donde  $Q_\infty$  es la cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito;  $\beta$ , parámetro que informa acerca de la forma de la curva, de forma que si  $\beta=1$  se trata de una curva tipo exponencial, similar a una cinética de primer orden; si  $\beta>1$  la curva es sigmoidea, con forma de S; o parabólica, cuando  $\beta$  es menor que uno (Costa y col., 2001). Cuanto menor es el valor de  $\beta$ , menos sigmoidea es la curva (Makoid y col., 1993; Polli y col., 1996, 1997), y  $T_d$  representa el tiempo necesario para que se disuelva el 63.2% del principio activo presente en el comprimido (Makoid y col., 1993; Costa y col., 2001).

Los parámetros modelísticos posibilitan una descripción más exacta y completa del proceso de disolución, dando una idea de la evolución del proceso. Pero esta información puede ser completada con la aportada por los parámetros

amodelísticos, los cuales son útiles, fundamentalmente cuando los datos experimentales de las curvas de disolución de las formulaciones que se comparan entre sí no se ajustan todas a un mismo modelo cinético. En tal caso, sólo los parámetros que no se obtienen a partir de la ecuación del modelo pueden ser comparados entre sí.

La estimación de los parámetros de disolución puede llevarse a cabo por distintos métodos, dependiendo de la función de ajuste y del número de sus parámetros. La regresión no lineal es uno de los más usados actualmente (Mariño y col., 1994). Ésta, a diferencia de la regresión lineal, requiere suministrar unas estimas iniciales (Mariño y col., 1994). Para conseguir un mejor ajuste de las distintas ecuaciones a los datos experimentales se va a utilizar el algoritmo Marquardt, que es uno de los métodos iterativos que forman parte del programa del ordenador.

Para la elección del modelo que mejor se ajusta a nuestros resultados experimentales, se utilizará el Criterio de Akaike, calculando los valores de AIC (Akaike Information Criterion). El mejor ajuste será el de aquel modelo que presente un menor valor de AIC (Polli y col., 1997; Costa y col., 2001).

Sea cual sea el modelo escogido, se obtienen tanto los parámetros modelísticos como los amodelísticos. Los parámetros amodelísticos de disolución son independientes del modelo cinético, y son:  $t_{10\%}$ ,  $t_{50\%}$ ,  $t_{90\%}$ , que serían los tiempos que tardarían en disolverse el 10%, 50% y 90%, respectivamente, del fármaco existente en la forma farmacéutica;  $Q_{max}$ , la cantidad máxima disuelta; MTD, el tiempo medio de residencia del fármaco en estado sólido y  $E_f$ , es la eficacia de disolución.  $Q_{max}$ ,  $t_{10\%}$ ,  $t_{50\%}$ ,  $t_{90\%}$ , son parámetros puntuales, mientras que  $E_f$  y MDT tienen en cuenta todo el perfil de la curva. Los parámetros puntuales no indican la evolución del proceso en función del tiempo, sin embargo, la eficacia de disolución y el tiempo medio de residencia si tienen en cuenta el perfil completo de disolución.

La eficacia de disolución (Khan y Rhodes, 1972; Khan, 1975), se calcula a partir de las curvas acumulativas de disolución mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Eficacia} = \text{Ef} = 100 * (\text{AUC}_{0^t} / \text{Q}_{100 t})$$

donde  $\text{AUC}_{0^t}$ , es el área bajo la curva acumulativa de disolución desde tiempo cero a tiempo  $t$ , calculada mediante el método trapezoidal, y  $\text{Q}_{100 t}$  es el área del rectángulo delimitado por el porcentaje máximo de fármaco disuelto y el tiempo  $t$ .

El tiempo medio de residencia (MDT), informa sobre la cantidad de fármaco que queda por disolver y su ecuación es la siguiente:

$$\text{MDT} = \sum t_i \Delta Q / Q_{\infty}$$

donde  $\sum (t_i \Delta Q)$  es la suma de incrementos de las cantidades de fármacos que quedan por disolver en cada intervalo considerado, y  $Q_{\infty}$  es la cantidad máxima susceptible de disolverse. Cuanto menor sea su valor, menor número de moléculas quedarán por disolver, o lo que es igual, más próxima a conseguir el 100% de disolución estará la formulación.

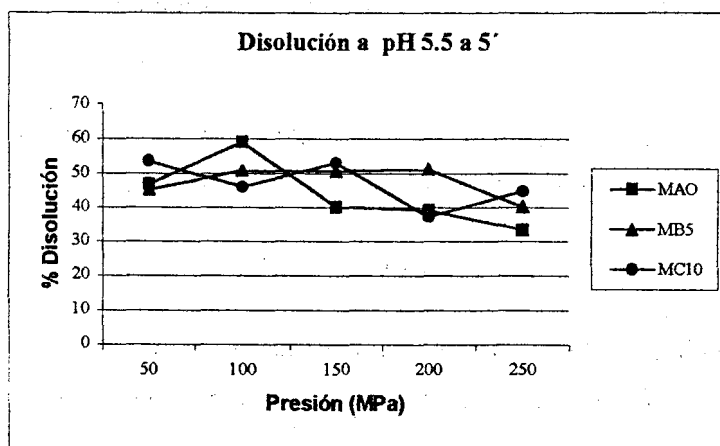
Los parámetros tanto modelísticos como amodelísticos son calculados por el programa "Disolución"

El diseño de nuestras formulaciones está dirigido hacia la obtención de una inmediata disgregación, y por tanto, de una rápida biodisponibilidad del fármaco. Según Hsu y col. (1997), la biodisponibilidad de comprimidos de liberación inmediata, con frecuencia es controlada por las velocidades de disgregación y de disolución.

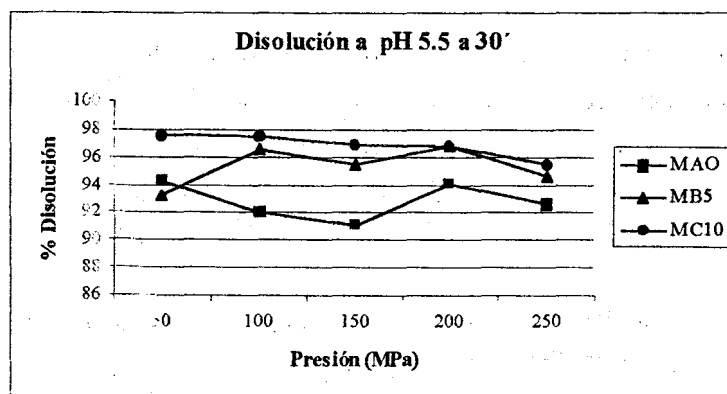
Las Figuras 2 y 3 muestran los resultados de disolución obtenidos a pH 5.5 a los 5 y 0 minutos respectivamente para las distintas presiones utilizadas en el estudio. Del mismo modo las Figuras 4 y 5 muestran los resultados de disolución

obtenidos a pH 6.8 a 5 y a 30 minutos respectivamente. para las distintas presiones utilizadas en el estudio

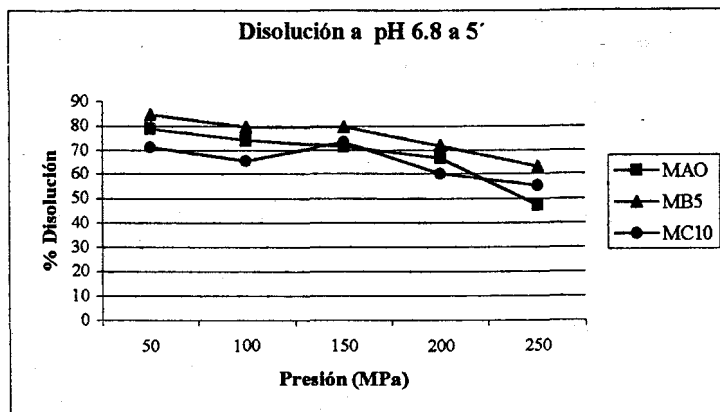
**Figura 2. Porcentaje de disolución de las formulaciones con 0, 5 y 10% de disgregante a pH 5.5 al cabo de 5 minutos.**



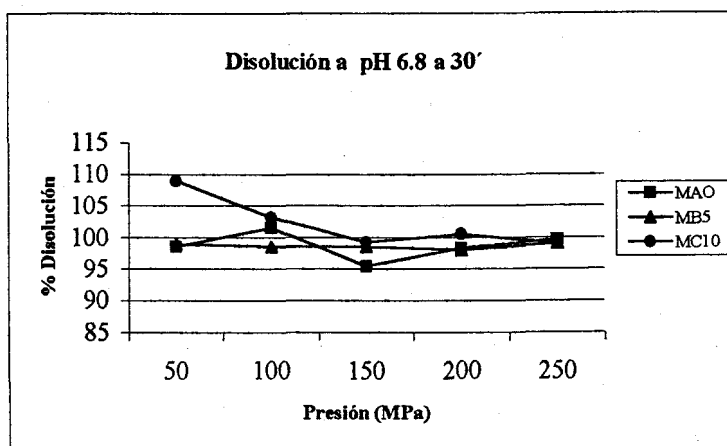
**Figura 3. Porcentaje de disolución de las formulaciones con 0, 5 y 10% de disgregante a pH 5.5 al cabo de 30 minutos.**



**Figura 4. Porcentaje de disolución de las formulaciones con 0, 5 y 10% de disgregante a pH 6.8 al cabo de 5 minutos.**



**Figura 5. Porcentaje de disolución de las formulaciones con 0, 5 y 10% de disgregante a pH 6.8 al cabo de 30 minutos.**



La humectabilidad del comprimido influye el tiempo de disgregación, disolución, y subsecuente liberación del principio activo desde la forma farmacéutica (Hussain y col., 1992). Cambios en el medio de disolución pueden

dar lugar a cambios significativos en la disolución del principio activo, mejorando o disminuyendo la absorción del líquido por la forma farmacéutica, afectando así al hinchamiento, y por tanto, a los procesos de disgregación y disolución a partir del comprimido (Botzolakis y col., 1988). Uno de los factores que pueden afectar a la capacidad de disgregación, así como a la de disolución, es el pH del medio (Botzolakis y col., 1988). Esto mismo fue señalado por Shangraw y col. (1980), los cuales observaron que el superdisgregante puede comportarse de forma distinta, tanto a nivel microscópico como macroscópico, en medio ácido y en medio neutro. Botzolakis y Augsburg (1988) en un estudio llevado a cabo con glicolato sódico de almidón, crospovidona y croscarmelosa sódica, encontraron que cuando el pH del medio variaba desde ácido a neutro, se producían alteraciones en la capacidad de absorción de líquido y en la eficacia de hinchamiento de estos superdisgregantes. Según Visavarungroj y Remon (1990), los superdisgregantes, cuando forman parte de un comprimido, pueden mostrar un comportamiento distinto en medio ácido que en medio neutro, tendiendo a promover una disolución más rápida en medio neutro que en medio ácido. Por otro lado, Chen y col. (1997) señalan que el efecto del pH sobre el porcentaje de PA disuelto depende del superdisgregante utilizado, así como de la interacción que exista entre los distintos componentes de la formulación. En este mismo sentido, Caramella y col. (1984) observaron que, aunque los superdisgregantes cuando se encuentran en estado puro muestran un comportamiento distinto según se encuentren en un medio isotónico salino o en un medio ácido, en lo que a velocidad de desarrollo de la fuerza de disgregación y tiempo de disgregación se refiere, cuando el disgregante esta formando parte de una formulación, en este caso de comprimidos de aspirina, su eficacia se muestra independiente del pH del medio, actuando de forma similar en ambos medios.

Nuestros resultados muestran que el pH del medio afecta al porcentaje de Aceclofenaco disuelto, observándose que este es menor en medio ácido que en medio neutro. Según Chen y col. (1997), Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, cuando se encuentra en medio ácido puede perder parte de su capacidad capilar. La acción capilar puede pues convertirse en el paso limitante en la velocidad y extensión de hinchamiento

del disgregante (Botzolakis y col., 1988). Así estos autores, encontraron que un cambio del pH del líquido penetrante desde ácido diluido alteró la velocidad de absorción de líquido, y por tanto, la velocidad de hinchamiento de Ac-Di-Sol®.

Estas gráficas, en las que se representan porcentaje de PA disuelto frente a presión para cada uno de los pH y a un tiempo determinado, muestran que la cantidad de Aceclofenaco disuelta fue mayor a pH 6.8 que a pH 5.5. Sin embargo, para cada uno de los lotes sometidos a estudio, se alcanza el 80% de PA disuelto al cabo de 30 minutos (límite establecido por Farmacopea Europea) a ambos pH. En muchos casos la velocidad de disolución de un fármaco es función de su solubilidad en el medio. Esto afecta principalmente a PA poco solubles (Lieberman; Wadke y Jacobson), como es el caso del aceclofenaco. La solubilidad de compuestos ácidos o básicos, son pH-dependientes, y la extensión de la disolución dependerá de los valores del pKa del fármaco y del pH del medio. Nokhodchi y col. (1997), en su trabajo acerca del efecto de varios polímeros sobre la liberación de diclofenaco, estudian los perfiles de disolución de este a pH 1.2 y a pH 6.8. Sus resultados muestran porcentajes de disolución y velocidades de disolución considerablemente más altas a pH 6.8. Como las matrices no parecen ser afectadas por el pH, estos concluyen que la disolución del PA es función de su solubilidad a los distintos pH. Billa y col. (1998), en su estudio sobre liberación de diclofenaco, llegan a estas mismas conclusiones acerca de la solubilidad pH-dependiente de este principio activo. Esto mismo podría decirse en nuestro caso, pues el porcentaje de PA disuelto se ve afectado por el pH de la disolución. Luego es probable que la solubilidad pH-dependiente del Aceclofenaco pueda ser el principal paso limitante en el proceso de disolución de nuestras formulaciones.

Con el fin de comparar distintos perfiles de disolución, se ha realizado el análisis de la varianza de una vía (ANOVA). Pero también se ha utilizado un método modelo-dependiente, buscando el modelo cinético al que mejor se ajusten nuestros perfiles de disolución obtenidos experimentalmente. El ANOVA se ha llevado a cabo sobre los resultados de porcentaje de principio activo disuelto (Polli y col., 1996, 1997) a cinco y treinta minutos, teniendo en cuenta la presión, el

porcentaje de disgregante y el pH. Un estudio estadístico de los resultados obtenidos permitirá establecer si las diferencias encontradas entre los distintos parámetros obtenidos, a partir del análisis comparativo de los perfiles de disolución del principio activo en las formulaciones ensayadas, son significativas o no.

El análisis de la varianza de una vía, cuyos resultados aparecen recogidos en las tablas 12 y 13, confirma este efecto del pH sobre la disolución del fármaco. Tanto a cinco como a treinta minutos, el pH afecta significativamente al porcentaje disuelto para todas las formulaciones y a todas las presiones. En general, los resultados son menores siempre a pH 5.5.

A los cinco minutos, y a pH 5.5, el análisis estadístico muestra que el porcentaje de disgregante no afecta a la cantidad de fármaco disuelto. Sin embargo, a pH 6.8 este factor sí tiene una influencia estadísticamente significativa, diferenciándose la formulación B de la C. El porcentaje disuelto es mayor en el caso de la formulación con 5% de disgregante, siendo menor para la que contiene un 10% de Ac-Di-Sol®.

Por otro lado puede apreciarse también que, para todas las formulaciones, la presión aplicada parece ejercer una mayor influencia sobre el tanto por ciento de PA disuelto cuando el medio de disolución presenta un pH de 6.8, observándose una disminución de la cantidad de PA disuelto a medida que aumenta la presión.

El estudio estadístico indica que la presión tiene un efecto significativo sobre la cantidad de fármaco disuelta al cabo de cinco minutos, poniéndose de manifiesto a ambos pH. Solo para la formulación C (anexo) no existe interacción entre presión y pH. Pero la presión afecta en mayor grado al porcentaje disuelto, cuando el pH del medio de disolución es de 6.8, pues en este caso, salvo a 150MPa, para el resto de las presiones existe diferencia estadísticamente significativa entre las distintas formulaciones. Sin embargo, para pH 5.5, sólo se observan diferencias significativas entre formulaciones, a 100 MPa y a 250 MPa., para las cuales la formulación C el porcentaje de disolución del PA es menor que para la formulación A.



Tablas 12 y 13. Resultados del ANOVA para los porcentajes de disolución a 5 y 30 minutos respectivamente

5'		
Termino	Razon-F	Significación
Formulación	11.14	0.000031*
Presión	26.05	0.000000*
pH	388.86	0.000000*
Interacción Formulación- Presión	4.03	0.000230*
Interacción Formulación-pH	6.16	0.002675*
Interacción Presión-pH	3.91	0.004758*
Interacción Formulación- Presión-pH	1.59	0.131842

30'		
Termino	Razon-F	Significación
Formulación	66.78	0.000000*
Presión	11.50	0.000000*
pH	319.10	0.000000*
Interacción Formulación- Presión	8.79	0.000000*
Interacción Formulación-pH	8.67	0.000274*
Interacción Presión-pH	8.12	0.000006*
Interacción Formulación- Presión-pH	5.73	0.000002*

Cuando el pH del medio de disolución es de 6.8, las formulaciones con 0% y 5% de disgregante, los comprimidos obtenidos a la presión de compresión de 250MPa son los únicos que se diferencian de los obtenidos a las demás presiones. Sin embargo, para la formulación con 10% de disgregante, las diferencias se observan entre 200 MPa y 250MPa, y entre 50 MPa y 150MPa, siendo mayor el porcentaje disuelto en el rango de presiones más bajas. Con estos resultados, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos para el porcentaje de disolución para la formulación C, puede decirse que se produce una disminución de la cantidad máxima disuelta conforme aumenta la presión. A partir de la figura 5 puede observarse este comportamiento. También se aprecia un comportamiento más uniforme con respecto a la presión, para todas las formulaciones, a este pH que a pH 5.5. Sin embargo, el análisis estadístico muestra que sólo para la formulación C no existe interacción entre las variables presión y pH.

Cuando el pH es de 5.5, para las formulaciones con 0%, 5% y 10% de disgregante, es a 250 MPa cuando se obtiene el menor porcentaje disuelto, lo cual puede ser ratificado por los resultados del análisis estadístico. Para los valores de este parámetro, en el caso de la formulación sin disgregante y de la que contiene 5% de disgregante, no existen diferencias significativas en el rango de presiones de 50-200 MPa. Para la formulación con 10% de disgregante, a pesar de que los porcentajes de disolución son más bajos a 200 y 250 MPa, las diferencias significativas aparecen entre las presiones 200 MPa y las presiones de 50 y 150 MPa..

Para la formulación C, y a ambos pH, se obtienen los menores valores de porcentaje disuelto a las presiones más altas (200 y 250 MPa).

A la presión de 150 MPa no existe diferencia estadísticamente significativa entre formulaciones a ambos pH. Por otro lado, a partir del análisis estadístico y de los resultados obtenidos, puede observarse también que, en general, el porcentaje disuelto desde los comprimidos con un 5% de disgregante, es igual o mayor que para las otras formulaciones, en todo el rango de presiones, excepto a 50 MPa,

donde no se aprecia diferencia estadísticamente significativa entre formulaciones. Aunque, como para el resto de las presiones y formulaciones, los valores más bajos para la disolución aparecen a pH 5.5, lo que parece deberse a la solubilidad-pH dependiente del principio activo más que a las características del resto de los componentes de la formulación o al proceso de elaboración. Luego la presión de 150 MPa podría convertirse en una presión de elección.

La variación del porcentaje de disolución, a los 30 minutos, con la presión, para cada una de las formulaciones a ambos pH, aparece representada gráficamente en las figuras 3 y 5. Estos gráficos muestran una disminución del porcentaje de PA en solución conforme aumenta la presión de compresión para la formulación C. Este mismo comportamiento ha sido encontrado por Ritthidej y col. (1994) para los disgregantes chitin y chitosan, y por Schmidt y Rubensdörfer (1994) para comprimidos de glibenclamida y cellactosa®. Ondari y col. (1988) en su estudio sobre el efecto de la presión de compresión en la velocidad de disolución, observaron también una disminución de esta a medida que aumenta la presión. Esto lo atribuyeron a un aumento de las interacciones entre las partículas y/o a un descenso de la porosidad del comprimido.

Sin embargo, esta disminución para el parámetro de disolución de C, es mucho mayor en el rango de presiones de 50-150 MPa, cuando el pH del medio es de 6.8 que a pH 5.5. Esto queda reflejado en los resultados obtenidos del análisis de la varianza de una vía para el porcentaje de disolución a 30 minutos. Según este análisis, y teniendo en cuenta los valores tomados por este parámetro para las distintas presiones, se observa que no existe diferencia significativa entre ellas a pH 5.5, mientras que a pH 6.8, la presión sí tiene una influencia significativa estadística. Además, a partir del estudio estadístico se puede decir que la tendencia con la presión para la formulación C no varía con el pH, pues la interacción entre presión y pH no es significativa. Sin embargo, para las formulaciones A y B, sí se observa interacción estadísticamente significativa entre presión y pH, de forma, que la dependencia del porcentaje de disolución con la presión varía según el pH

del medio. Esto mismo puede apreciarse si se comparan las gráficas de porcentaje disuelto de aceclofenaco a los 30 minutos (Figuras 3 y 5).

Las figuras 6 a 11 representan la variación que experimenta el porcentaje de disolución con el tiempo para cada presión y para cada una de las formulaciones a ambos pH respectivamente.

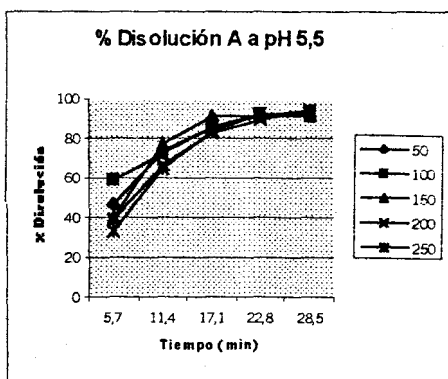


Figura 6

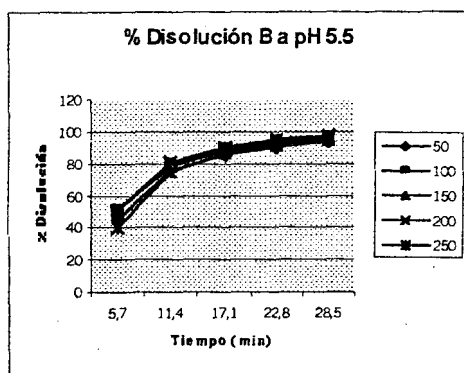


Figura 7

Figura 8

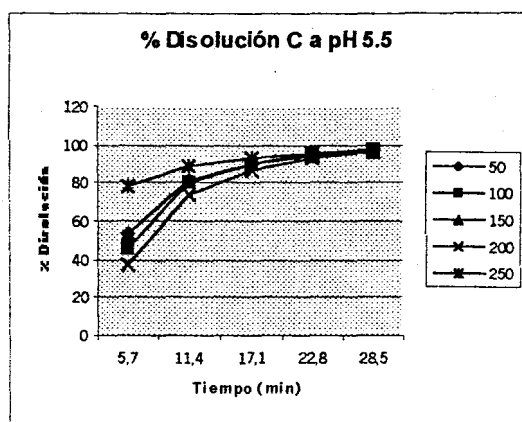


Figura 9

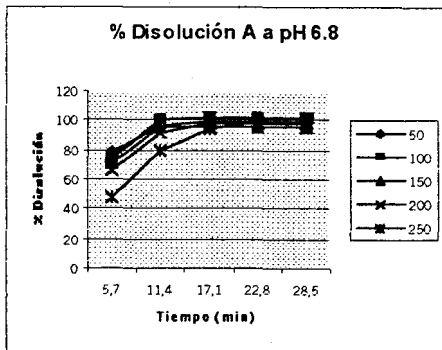


Figura 10

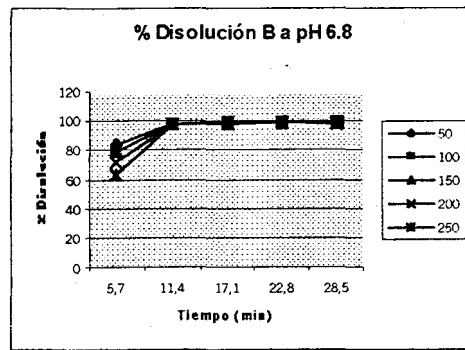
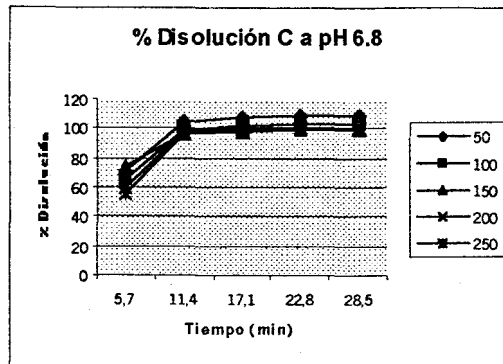


Figura 11



El análisis del porcentaje de PA disuelto frente al tiempo a las distintas presiones para cada una de las formulaciones, muestra que la disolución del PA es más rápida, y mayor en medio neutro que en medio ácido. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Gordon y col. (1993a), pues encuentran que cuando el disgregante es incorporado a la formulación, la disolución de ácido p-aminobenzoico es más lenta en medio ácido que en medio neutro, señalando que, en general, el efecto de los superdisgregantes es mayor, en términos de perfiles de

disolución, en un medio neutro que en un medio ácido, de forma que la disolución es, en general, más rápida en medio neutro que a pH ácido. Ese tipo de comportamiento fue encontrado también por López-Solís (2001) en su estudio del efecto de distintos disgregantes sobre la disolución de sus formulaciones con norfloxacin como principio activo. Además los resultados obtenidos del análisis de la varianza muestran que la influencia que ejerce el pH sobre el porcentaje de disolución final (30 min) es estadísticamente significativa.

Como ya se ha mencionado anteriormente, los datos de disolución han sido sometidos a un análisis modelo dependiente. Se trata de encontrar el modelo cinético al que mejor se ajuste nuestros perfiles de disolución. Para ello probamos con el modelo cinético de orden uno y con el modelo de Weibull. La elección de la función de mejor ajuste a los datos experimentales, se hace teniendo en cuenta el valor del AIC para cada modelo. Aquel que mejor se ajusta a nuestro perfil de disolución es el que posea menor AIC. Como puede comprobarse en las tablas 14 y 15, donde se recogen los valores de AIC para el ajuste de los perfiles de disolución a una cinética de orden uno y al modelo de Weibull a pH 5.5 y 6.8 respectivamente, todos los valores del AIC para la ecuación de primer orden son mayores que los obtenidos para la ecuación de Weibull. Así pues, en nuestro estudio, todos los perfiles de disolución de todas las formulaciones para todas las presiones se ajustan a un modelo de Weibull (Hsu y col., 1997).

Los parámetros tanto modelísticos como los amodelísticos, son calculados por el programa "Disolmon", y aparecen recogidos en las tablas 16 y 17 para ambos valores de pH.

La ecuación de Weibull es una ecuación empírica aplicada en farmacocinética, aunque, sin embargo permite hacer interpretaciones que aportan información acerca del perfil de disolución en estudio (Polli y col., 1997; Costa y col., 2001).

**Tabla 14. Valores de AIC para el ajuste de los perfiles de disolución para una cinética de orden 1 y según la ecuación de Weibull a pH 5.5**

pH 5.5	0					5					10				
	AIC	50	100	150	200	250	50	100	150	200	250	50	100	150	200
Orden 1	7,4046	23,5147	28,29363	14,3555	25,3256	19,8731	14,1823	11,5968	16,2812	23,6572	12,2597	23,1019	14,444	25,6125	18,0565
Weibull	-4,0952	20,6350	12,4731	-2,9188	12,7557	12,9940	7,9861	6,9704	8,6987	12,7668	10,5505	14,3495	9,0481	16,2790	-10,1652

**Tabla 15. Valores de AIC para el ajuste de los perfiles de disolución para una cinética de orden 1 y según la ecuación de Weibull a pH 6.8**

pH 6.8	0					5					10				
	AIC	50	100	150	200	250	50	100	150	200	250	50	100	150	200
Orden 1	7,627339	20,06611	20,1324	13,9471	1,6919	1,6918	13,8039	20,1324	20,0785	26,3773	23,5858	24,7851	16,5349	27,2341	29,1752
Weibull	-13,5825	-38,1404	-73,0199	-6,4214	-13,2793	-13,2793	-12,7558	-2,6478	-6,4674	-60,063	5,3481	0,3261	0,0997	-1,4828	-6,9421

**Tabla 16. Parámetros modelísticos y amodelísticos de disolución obtenidos a partir del ajuste al modelo Weibull a pH 5.5**

pH 5.5	0					5					10				
	50	100	150	200	250	50	100	150	200	250	50	100	150	200	250
Q <sub>max</sub> (mg)	96,181 (0,3999)	106,5103 (22,5184)	91,7092 (0,9290)	97,4697 (0,5426)	94,6609 (1,5514)	92,660 (1,3461)	96,7045 (0,9422)	95,9325 (0,9310)	96,6498 (0,9127)	94,0776 (1,2792)	97,7402 (1,2631)	96,5410 (1,3439)	96,6800 (1,0031)	95,8793 (1,7930)	100,1696 (0,5207)
T <sub>d</sub> 63,2% (min)	8,2459 (0,0751)	8,3585 (5,1791)	7,9141 (0,1919)	10,0906 (0,1126)	10,1270 (0,3251)	7,7030 (0,2658)	7,2866 (0,1693)	7,3223 (0,1662)	7,1513 (0,1655)	8,4818 (0,2581)	6,9584 (0,2170)	7,6786 (0,2597)	6,8711 (0,1780)	9,0036 (0,3638)	2,3873 (0,0394)
$\beta$	1,0846 (0,0159)	0,6151 (0,2432)	1,7074 (0,0995)	1,1668 (0,0172)	1,4749 (0,0834)	1,2945 (0,0933)	1,1596 (0,0549)	1,1189 (0,0501)	1,2049 (0,0600)	1,4253 (0,0874)	1,1091 (0,0718)	1,4057 (0,1053)	1,1646 (0,0663)	1,4968 (0,1202)	0,4924 (0,0161)
F <sub>d</sub> (%)	94,27	92,02	94,27	94,27	92,62	93,28	96,53	96,53	96,83	96,83	97,60	97,60	97,60	97,60	97,60
E <sub>f</sub> (%)	72,97	77,08	73,11	68,99	69,40	73,83	75,01	74,02	75,43	70,46	75,62	74,07	75,45	69,82	82,79
MDT (min)	6,29	4,70	6,74	7,60	7,69	6,08	5,62	5,60	5,49	6,58	5,38	6,00	5,23	7,28	2,35
T <sub>d</sub> 10% (min)	1,08	0,19	2,23	1,50	2,29	1,44	1,08	1,02	1,14	1,83	0,93	1,59	1,03	2,06	0,02
T <sub>d</sub> 50% (min)	6,20	3,98	6,88	7,61	8,34	6,33	5,54	5,57	5,50	6,98	5,15	6,14	5,23	7,34	1,13
T <sub>d</sub> 90% (min)	20,92	23,00	17,78	22,65	21,38	20,50	16,99	18,28	16,19	18,92	16,10	15,53	15,98	17,88	12,81



**Tabla 17. Parámetros modelísticos y amodelísticos de disolución obtenidos a partir del ajuste al modelo Weibull a pH 6.8**

pH 6.8	0					5					10				
	50	100	150	200	250	50	100	150	200	250	50	100	150	200	250
Qmax (mg)	98.6745 (0.0625)	101.5048 (0.0050)	95.4168 (0.0002)	98.5204 (0.1455)	98.8817 (0.0626)	98.8817 (0.0626)	98.6101 (0.0630)	98.3797 (0.1735)	98.2630 (0.1184)	99.0339 (0.0006)	108.3500 (0.3963)	102.8516 (0.2372)	98.8208 (0.2352)	100.2593 (0.1956)	98.9066 (0.1125)
Td 63.2% (min)	3.8794 (0.0261)	4.8778 (0.0013)	5.1499 (0.0046)	5.1785 (0.0281)	3.2977 (0.0523)	3.2977 (0.0523)	4.2202 (0.0469)	4.2950 (0.1717)	4.8936 (0.0328)	5.6642 (0.0001)	5.4688 (0.0604)	5.6574 (0.0360)	4.6354 (0.0641)	5.9647 (0.0293)	6.2507 (0.0182)
$\beta$	1.2319 (0.0198)	1.7365 (0.0025)	3.1600 (0.0280)	1.2310 (0.0195)	1.2129 (0.0350)	1.2129 (0.0350)	1.6495 (0.0611)	1.7729 (0.2531)	1.7859 (0.0697)	2.1700 (0.0003)	1.6788 (0.0923)	1.7838 (0.0608)	1.4936 (0.0801)	1.9986 (0.0581)	2.1652 (0.0347)
Fd (%)	98.67	101.50	101.50	101.50	101.50	101.50	101.50	101.50	101.50	101.50	109.03	109.03	109.03	109.03	109.03
Ef (%)	85.50	84.35	79.87	79.40	84.65	84.65	83.57	83.38	81.73	80.53	81.90	77.43	76.49	74.87	73.17
MDT (min)	2.17	2.39	2.21	3.43	1.29	1.29	1.69	1.68	2.34	3.10	3.29	3.20	2.21	3.37	3.62
Td 10%	0.63	1.32	2.57	0.84	0.52	0.52	1.09	1.22	1.40	2.02	1.36	1.58	1.04	1.93	2.22
Td 50%	2.93	3.90	4.69	3.91	2.47	2.47	3.42	3.54	4.04	4.81	4.11	4.50	3.67	4.96	5.32
Td 90%	7.98	7.64	7.19	10.72	6.81	6.81	7.24	7.14	8.13	8.47	7.70	8.53	8.37	9.01	9.38

Si comparamos los resultados obtenidos a ambos pH para los distintos parámetros, podemos comprobar que, tanto los valores de eficacia de disolución (Ef), como los de cantidad máxima en disolución ( $Q_{max}$ ), en general, son superiores a pH 6.8 para todas las presiones y formulaciones. Esto, está de acuerdo con lo observado a partir de las gráficas de porcentaje de disolución frente a las distintas presiones (2 y 4), y frente al tiempo (Figuras 5-10), mostradas anteriormente; así como con los resultados obtenidos en el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) (Tablas 12 y 13).

El parámetro relacionado con la forma del perfil de disolución,  $\beta$ , puede proporcionar cierta información a cerca de la velocidad de disolución. Según Polli y col. (1997), cuanto menor sea su valor, menos forma sigmoidea presentará la curva (Makoid y col., 1993), y más lenta será la velocidad de disolución. Este parámetro, en general, es menor a pH 5.5, indicando que la disolución del principio activo se produce de forma más lenta cuando el medio de disolución tiene este pH.

Por otro lado, se puede apreciar que, en general,  $T_d$  63.2% toma valores mucho más altos a pH 5.5 para todas las formulaciones, y a todas las presiones, que a pH 6.8. Cuanto mayor sea el valor de este parámetro, más lenta será la velocidad de disolución (Polli y col., 1997). De esta forma, nuestros resultados para el tiempo que tarda en disolver el 63.2% del fármaco presente desde el comprimido, indican que la velocidad del proceso de disolución es más rápida a pH 6.8. Esto mismo podría deducirse desde las pendientes de las curvas de disolución para ambos pH, cuando se representa el porcentaje de disolución frente al tiempo (Fig 5-10). Las pendientes de las curvas para todas las formulaciones, y a todas las presiones, son mucho más pronunciadas a pH 6.8 que a pH 5.5, por lo que la variación de la concentración del fármaco con el tiempo será mayor a pH 6.8, es decir su velocidad de disolución será mayor.

El tiempo medio de residencia de un fármaco en estado sólido en la forma farmacéutica (MDT), da idea de la velocidad de disolución, pues es el tiempo que el fármaco permanece sin disolver en el comprimido. Luego, cuanto menor sea su

valor, mayor será la velocidad de disolución. Los resultados indican una mayor velocidad de disolución cuando el pH del medio es 6.8, pues los valores de este parámetro a pH 6.8 son mucho mayores que a pH 5.5.

La diferencia en velocidad es mucho mayor que la diferencia en cuanto a cantidad a los pH, y esto puede apreciarse porque las diferencias que existen entre los parámetros que reflejan la velocidad del proceso de disolución, entre ambos pH, son mayores que las que se dan en los parámetros que informan sobre la cantidad de fármaco disuelto.

Los tiempos  $T_d$  10%,  $T_d$  50% y  $T_d$  90%, dan idea del tiempo necesario para que se disuelva el 10%, el 50% o el 90% de la cantidad inicial de principio activo disponible en el comprimido. Cuanto más bajos sean estos tiempos de disolución, más rápido será el proceso de disolución, pues antes se alcanzarán los porcentajes de disolución requeridos. Si se observan los valores que toman estos parámetros a los dos pH, para  $T_d$  10%, no se puede decir que exista una tendencia clara para ninguna de las formulaciones al comienzo del proceso de disolución, sin embargo, a medida que pasa el tiempo, se va observando un claro comportamiento de la velocidad de disolución con respecto al pH. Así pues, a medida que transcurre el tiempo, se produce una mayor diferencia entre las velocidades de disolución a ambos pH, de forma que a pH 6.8 la velocidad se hace mucho mayor que a pH 5.5.

Estos resultados correlacionan bien con lo que puede observarse a partir de las gráficas de porcentaje de disolución frente al tiempo (Fig 5-10), donde se puede ver que, a pH 6.8 se alcanza antes los máximos para los porcentajes de disolución que a pH 5.5, mostrando pendientes más suaves en el caso del pH 5.5.

Para el tratamiento estadístico de los resultados obtenidos tras la aplicación del ajuste de nuestros datos de disolución, obtenidos de forma experimental, a la ecuación de Weibull, ha sido seleccionada la presión de 150 MPa. Esto se ha hecho de este modo, con el fin de evitar la aparición de un elevado número de interacciones, que sólo conducirían a complicar la interpretación de los resultados, y de este modo llevamos a error o a absurdos.

La selección de esta presión se debe a que es más manejable a la hora de ser prácticos, y además muestra resultados aceptables a todos los niveles.

Así pues, fijando la presión a 150MPa, realizamos el análisis de la varianza de una vía a cada uno de los parámetros obtenidos tras aplicar weibull a nuestros perfiles de disolución.

Para la cantidad máxima de PA disuelto,  $Q_{\max}$ , el tipo de formulación empleado influye significativamente ( $\alpha \leq 0.05$ ). Según el test de comparación múltiple de Bonferroni, existe diferencia entre la formulación sin disgregante y las formulaciones con disgregante. Sin embargo, entre las formulaciones con 5% y 10% de disgregante las diferencias no son estadísticamente significativas.

También el pH tiene un efecto significativo sobre esta variable, de forma que es mayor a pH 6.8.

Aunque no se produce interacción entre las variables formulación y pH, la información aportada por el test de Bonferroni, puede ser útil. De este modo, puede verse que, en general, las cantidades máximas disueltas al cabo de treinta minutos son mayores para las formulaciones con disgregante. No existen diferencias entre las formulaciones B y C cuando se consideran cada uno de los pH por separado. Y los valores más altos para  $Q_{\max}$ , se obtienen para las formulaciones con disgregante, a pH 6.8.

A partir de todo esto, puede decirse que, si no existen diferencias estadísticamente significativas para  $Q_{\max}$  entre las formulaciones con disgregante, aquella que menor contenido en disgregante posee puede ser la más interesante desde un punto de vista práctico.

En el caso de  $T_d$  63.2%, sólo el pH parece tener una influencia estadísticamente significativa. El análisis de Bonferroni determina que, para todas las formulaciones, el proceso de disolución es más rápido a pH 6.8 que a pH 5.5, pudiendo decirse que, a cada uno de los pH, los valores de este parámetro son

similares. Aunque si se tienen en cuenta los valores numéricos de las medias, la formulación con 5% de disgregante a pH 6.8, muestra una leve ventaja respecto a la formulación con 10% y 0% de disgregante.

Con respecto a  $\beta$ , tenemos que, tanto la formulación, como el pH, como la interacción entre ambas variables, poseen un valor de  $\alpha < 0.05$ , luego para todos ellos existen diferencias estadísticamente significativas.

El valor de este parámetro es similar para las formulaciones con disgregante, no diferenciándose la una de la otra. Sin embargo, ésta si se diferencia de la que no posee disgregante.

De nuevo el mayor valor aparece a pH 6.8, una mayor velocidad de disolución.

Aunque es la formulación sin disgregante, la que mejor se comporta a ambos pH, los valores para la formulación con 5% de disgregante a pH 6.8 son también buenos, y similares a los de la formulación con 10% de disgregante. A pH 5.5, estas dos formulaciones son las que presentan los valores más bajos, siendo también similares entre sí.

La eficacia de disolución, sólo se ve afectado significativamente por el pH del medio de disolución, de forma que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las distintas formulaciones a cada uno de los pH.

La formulación con 5% de disgregante es la que muestra mayor valor de la media a pH 6.8.

Si se tiene en cuenta el tiempo medio de residencia (MDT), como en el caso de la eficacia de disolución, sólo el pH tiene un efecto estadísticamente significativo sobre esta variable. En el test de comparación múltiple de Bonferroni puede observarse que no existe diferencia entre formulaciones a cada uno de los

pH, y que los valores son menores a pH 6.8. Por lo que la velocidad del proceso de disolución será más rápido a pH 6.8.

El menor valor lo presenta la formulación con 5% de disgregante a pH 6.8.

Para  $T_d$  10%, sólo la formulación A tiene un efecto significativo, de forma que no se observan diferencias entre las formulaciones con disgregantes, pero sí entre éstas y la formulación sin Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, sin que les afecte el pH del medio.

El test de Bonferroni indica que las formulaciones con disgregante, a ambos pH, muestran tiempos menores que la formulación sin disgregante.

La formulación con 5% de disgregante es la que mejores valores presenta, cualquiera que sea el pH.

Con respecto a  $T_d$  50%, tanto la formulación como el pH del medio, le afectan significativamente.

El test de Bonferroni indica que, a pH 6.8, las formulaciones con disgregante se comportan de forma similar frente a este parámetro. La formulación con 5% de disgregante, a pH 6.8, es la que menor tiempo presenta, y la que se diferencia del resto de las formulaciones a todos los pH, salvo de la formulación C a pH 6.8. Además, a pH 5.5 también tiene el tiempo más bajo, con respecto a las otras formulaciones.

De nuevo, la formulación con 5% de disgregante es la que posee el mejor valor para este parámetro.

Para  $T_d$  90%, existe una influencia significativa tanto del pH como de la interacción entre pH y formulación. En este caso los valores para el pH 6.8 son más bajos que para pH 5.5. A pH 6.8 las formulaciones no se diferencian entre sí, sin embargo a pH 5.5, la formulación con 5% de disgregante se diferencia de las otras dos formulaciones, presentando el mayor valor para  $T_d$  90%.

Luego, para este parámetro, la formulación con 5% de disgregante, a pesar de que a pH 6.8 presenta el valor más bajo, posee el valor más alto para el pH 5.5. Aunque, en principio no existe diferencia significativa entre formulaciones.

### **DISGREGACIÓN EN CAVIDAD ORAL**

Los resultados obtenidos en los ensayos de disgregación “in vitro” y en la cavidad oral o “in vivo”, aparecen reflejados en las figuras 12 y 13, donde se representan el tiempo de disgregación para cada una de las formulaciones, frente a la presión. Si comparamos la disgregación en ambos casos, puede decirse que, para la formulación sin disgregante, el tiempo de disgregación en la cavidad oral disminuye considerablemente respecto a los obtenidos en el test “in vitro”. De forma que, en el ensayo “in vitro”, el valor para este parámetro ronda el medio minuto, a la presión más baja, y supera el minuto y medio, a la mayor presión de compresión, mientras que en la cavidad oral, los tiempos de disgregación son todos menores a 30 segundos, excepto a 250 MPa, que es igual a medio minuto. Sin embargo, en el caso de las formulaciones con disgregante, a veces, el tiempo de disgregación aumenta en el ensayo “in vivo”, respecto del realizado “in vitro”, sobre todo para la formulación con 10% de disgregante. Estas diferencias entre el test en cavidad oral y el test “in vitro”, podrían ser atribuidas a que el medio empleado para el test de disgregación “in vitro” y la saliva son distintos, pudiendo afectar así a la eficacia del disgregante. A partir de los gráficos, puede apreciarse que, el comportamiento de la formulación sin disgregante es el que se vió más afectado por el cambio de medio, seguida, aunque en menor grado, por la formulación con el mayor porcentaje de disgregante, y después por la formulación con 5% de disgregante. A pesar de esto, los tiempos de disgregación continúan siendo menores o próximos a 30 segundos para las formulaciones con Ac-Di-Sol®. Además, todos los voluntarios coincidieron en que los comprimidos experimentan una disgregación rápida en el interior de la cavidad oral.

Figura 12. Tiempo de disgregación "in vitro".

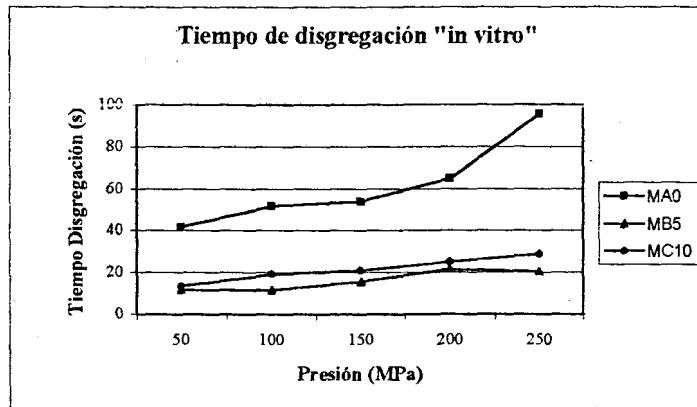
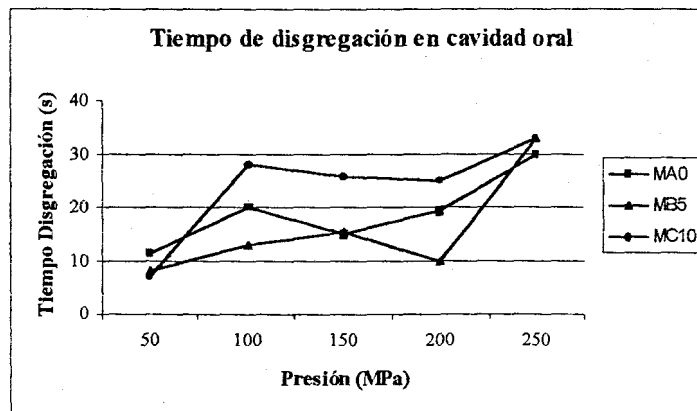


Figura 13. Tiempo de disgregación en cavidad oral.



Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Watanabe y col. (1995). Estos encuentran que el tiempo de disgregación en el interior de la cavidad oral es similar al obtenido cuando el experimento se realiza "in vitro", excepto para la formulación sin disgregante para la cual los tiempos de disgregación in vivo fueron menores que cuando el test se llevó a cabo "in vitro".



Los datos obtenidos también muestran un cambio en el comportamiento del tiempo de disgregación frente a la presión, para todas las formulaciones. Así pues, mientras en el ensayo “in vitro” existe una tendencia del tiempo de disgregación a disminuir con la presión, cuando el ensayo se realiza en la cavidad oral, esta tendencia desaparece, de forma que no se observa relación entre ambas variables.

Las gráficas de disgregación “in vivo” muestran que, los tiempos de disgregación para la formulación A, llegan a tener unas magnitudes similares a los de las formulaciones con disgregante, sobre todo, a los de la formulación con 5% de disgregante.

Aunque los resultados obtenidos con el test de disgregación “in vivo” son bastante satisfactorios, este ensayo es tan sólo orientativo, ya que no fue posible disponer del número de voluntarios suficiente para llevar a cabo un estudio experimental del mismo.

## CONCLUSIONES

1. Los resultados obtenidos para la fluidez de las formulaciones a través de métodos de medida de flujo, directo e indirectos, ponen de manifiesto su falta de flujo libre. Si bien, se observa cierta mejora de esta propiedad con la presencia de disgregante, sobre todo cuando ésta es del 5%.
2. El estudio del comportamiento de densificación mediante el uso de las gráficas de Heckel, señala un aumento de la tendencia al reordenamiento al inicio del proceso de compresión y a la deformación por fragmentación conforme aumenta el porcentaje de Ac-Di-Sol® en la formulación.
3. El análisis de las curvas fuerza-desplazamiento, elaboradas con los datos obtenidos a partir de la máquina de comprimir, muestran que los parámetros de compresión se ven influenciados tanto por la presión aplicada como por la proporción de disgregante.
4. En general, el aprovechamiento de la energía suministrada durante el proceso de compresión para la obtención de un comprimido, mejora con la adición de Ac-Di-Sol®. Si bien la presencia de éste en las formulaciones da lugar a la aparición de una dependencia del coeficiente de lubricación,  $R$ , con la presión, siendo esta mayor cuando el porcentaje de disgregante es del 10%.
5. La resistencia a la rotura de los comprimidos elaborados a partir de las formulaciones con disgregante son superiores a los de la formulación sin disgregante en el rango de presiones de 100-200 MPa. Por otro lado, este parámetro muestra una estrecha relación lineal inversa con el radio medio de poro de los comprimidos.
6. Los resultados obtenidos a partir del ensayo de porosimetría de mercurio, concluyen que, en general, la población de poros de menor tamaño es mayor en las formulaciones con disgregante. Pero al no ser muy grande la diferencia entre éstas y la formulación sin Ac-Di-Sol®, puede decirse que el fenómeno de

capilaridad favorece el proceso de disgregación, siendo el hinchamiento el mecanismo principal en el proceso de disgregación de nuestras formulaciones.

7. El pH del medio afecta significativamente a la disolución del aceclofenaco, siendo mayor a pH 6.8 en todos los casos, lo cual indica que la disolución del aceclofenaco sigue un comportamiento pH-dependiente.
8. Los comprimidos elaborados a partir de la formulación con 5% de Ac-Di-Sol<sup>®</sup> presentan los tiempos de disgregación más cortos tanto en el test in vitro como en el interior de la cavidad oral, y en general, son los que muestran buenos perfiles de disolución al mismo tiempo que poseen unas características mecánicas más aceptables.

## BIBLIOGRAFÍA

Abu-Taleb AE, Aly SAS: Comparative evaluation of certain excipients and their binary blends for direct compression oxytetracycline hydrochloride tablets. *Drug Dev Ind Pharm*; 1985; 11: 1971-1987.

Abuzarur-Aloul R, Gjellan K, Sjölund M, Graffner C: Critical dissolution test of oral systems based on statistically designed experiments. II. In-vitro optimization of screened variables on ER-coated spheres for the establishment of an in vitro/in vivo correlation. *Drug Dev Ind Pharm*; 1998; 24 (3); 203-212.

Accardo S, Serio B, Tirri G, Colombo B, Fumagali M, Lotti G, Pagliara L, Parnham MJ, Alepuz M. Long term safety profile of Aceclofenac in the treatment of articular pain. *Eur J Rheum and Infl* 1996; 16: 29-35.

Adolfsson Å, Gustafsson C, Nyström C: Use of tablet tensile strength adjusted for surface area and mean interparticulate distance to evaluate dominating bonding mechanisms. *Drug Dev Ind Pharm*; 1999; 25 (6): 753-764.

Alderborn G, Nyström C: Studies on direct compression of tablets: XIV. The effect of powder finess on the relation between tablet permeametry surface area and compaction pressure. *Powder Technol.*, 1985; 44: 37-42.

Alderborn G, Pasanen K, Nyström G: Studies on direct compression of tablets. XI. Characterization of particle fragmentation during compaction by permeatry measurements of tablets. *Int J Pharm*; 1985; 23: 79-86.

Alderborn G, Duberg M, Nyström C: Studies on direct compression of tablets. X. Measurement of tablet surface area by permeametry. *Powder Technol.*, 1985b; 41: 49-56.

Allen T: Particle size measurement. Chapman y Hall Ltd Londres, 1978.

Allen T: Particle size measurement. Chapman y Hall, Londres, 1981, pag: 110-122.

Alvarez-Lorenzo C, Gomez-Amoza JL, Martinez-Pacheco R, Souto C, Concheiro A: Interactions between hydroxypropylcelluloses and vapour/liquid water. *Eur J Pharm Biopharm*; 2000; 50: 307-318.

Aly SA: Study of disintegration performance of three commonly used tablet disintegrants added extra-granularly. *STP-Pharm Sci*; 1994; 4 (3): 207-212.

Aly SAS, Abu-Taleb AE: A contribution to the manufacture of diiodoquin tablets by direct compression. *Drug Dev Ind Pharm*; 1985; 11: 945-962.

Aly SAS, Udeala OK: Comparative evaluation of two direct compression lactose grades for pyridoxine hydrochloride tablets. *Pharmazie*; 1988; 43: 188-190.

Anberg M, Nyström C, Castensson S: Evaluation of heat-conduction microcalorimetry in pharmaceutical stability studies. I. Crystallographic changes due to water uptake anhydrous lactose powder. *Int J Pharm*; 1991; 209-220.

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

Armstrong N, Haines-Nutt RF: Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *J Pharm Pharmacol*; 1972; 24: 135P-136P.

Asano T, Tsubuku S, Sugawara S, Miyajima M, Sato H, Yuasa H, Kanaya Y: Changes in volume and compression energy upon compression of calcium silicate tablets. *Drug Dev Ind Pharm*; 1997; 23 (7): 679-685.

Augsburger LL, Shangraw RF: Effect of glidants in tableting. *J Pharm Sci*; 1966; 55: 418-423.

Ávila EE: Difractometría y porosimetría en el análisis de la orientación preferente del cristal y la estabilidad del fármaco en comprimidos. Tesis de licenciatura, Sevilla, 1996.

Ávila EE: Análisis de la orientación preferente del cristal en comprimidos: efecto de la granulometría y la cristalinidad en comprimidos de aceclofenaco. Tesis de doctorado, Sevilla, 2001.

Bandugu AB, Pilpel N: Tensile strengths of paracetamol and Avicel powders and their mixtures. *J Pharm Pharmacol*; 1984; 36: 717-722.

Banker GS, Anderson RN: Tablets. En: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, p: 293.

Bansal P, Haribhakti K, Subramanian V, Plakogiannis F: Effect of formulation and process variables on the dissolution profile of naproxen sodium from tablets. *Drug Dev Ind Pharm*; 1994; 20 (13): 2151-2156.

Bardon J, Sébert P, Chaumat C, Robelin N, Rollet M: Elévation de temperature subie par les mélanges de poudres ou de granules lors de leur transformation en comprimés I. Influence de facteurs liés du materiel de compression. *STP-Pharma*; 1985a; 1: 706-710.

Bardon J, Sébert P, Chaumat C, Robelin N, Rollet M: Elévation de temperature subie par les mélanges de poudres ou de granules lors de leur transformation en comprimés II. Influence de la nature et du taux de lubrifiant. *STP-Pharma*; 1985b; 1: 948-955.

Bentholm SAR, Koenan WE: German pat. 1; 1969; 907: 546.



Berry H, Ridout C: Preparation of compressed tablets. III. Value of potato starch and alginic acid as disintegrating agents. *J Pharm Pharmacol*; 1950; 2: 619-626.

Bhargava HN, Shah D, Anaconam A, Oza B: An evaluation of smecta as a tablet disintegrant and dissolution aid. *Drug Dev Ind Pharm*; 1991; 17 (15): 2093-2102.

Bi Y, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K, Otsuka A: Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity. *Chem Pharm Bull*; 1996; 44 (11): 2121-2127.

Bi YX, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K: Evaluation of rapidly tablets disintegrating prepared by a direct compression method. *Drug Dev Ind Pharm*; 1999; 25 (5): 571-581.

Billa N, Yuen K-H, Peh K-K: Diclofenac release from Eudragit-containing matrices and effects of thermal treatment. *Drug Dev Ind Pharm*; 1998; 24(1): 45-50.

Bolhuis GK, Lerk CF: Comparative evaluation of excipients for direct compression. I. *Pharm Weekbl*; 1973; 108: 469-481.

Bolhuis GK, Smallembroek AJ, Lerk CF: Interaction of tablets disintegrants and magnesium stearate during mixing. I: Effect on tablet disintegration. *J Pharm Sci*; 1981; 70: 1328-1330.

Bolhuis GK, Van Kamp HV, Lerk CF, Sessink FGM: On the mechanism of action of modern disintegrants. *Acta Pharm Tech*; 1982; 20: 111-114.

Bolhuis GK, Reichman G, Lerk CF, Van Kamp HV, Zuurman K: Evaluation of anhydrous  $\alpha$ -lactose, a new excipient in direct compression. *Drug Dev Ind Pharm*; 1985; 11: 1657-1681.

Borzunov EE, Nesmiyan TY: Swelling substances as disintegration agents in the manufacture of tablets. *Khim Farm Zh*; 1968; 2: 44-47.

Borzunov EE, Shevchenko SM: Effect of auxiliary substance composition on the break-up of tablets. *Farmatsiya*; 1969; 18: 20-23.

Borzunov EE, Shevchenko SM: Role of starch in the mechanism of tablet disintegration. *Farm Zh*; 1967; 22: 45-48.

Botzolakis J, Ausburger L: Disintegrating agents in hard gelatin capsules. Part I: Mechanism of action. *Drug Dev Ind Pharm*; 1988a; 14 (1): 29-41.

Botzolakis J, Ausburger L: Disintegrating agents in hard gelatin capsules. Part II: Swelling efficiency. *Drug Dev Ind Pharm*; 1988b; 14 (9): 1235-1248.

Caramella C, Colombo P, Conte U, Gazanniga A, La Manna A: The role of swelling in the disintegration process. *Int J Pharm Tech Prod Mfr*; 1984a; 5 (2): 1-5.

Caramella C, Colombo P, Bettinetti G, Giordano F, Conte U, La Manna A: Swelling properties of disintegrants. *Acta Pharm Tech*; 1984b; 30 (2): 132-139.

Caramella C, Colombo P, Conte U, Ferrari F, La Manna A, Van Kamp HV, Bolhuis GK: Water uptake and disintegration force measurements: towards a general understanding of disintegration mechanisms. *Drug Dev Ind Pharm*; 1986; 12 (11-13): 1749-1766.

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

Caramella C, Conte U, Colombo P, Ferrari F, La Manna A: 2nd International Symposium on Povidone; Lexington (Kentucky); 12-15; April 1987b; Proceedings of the Symposium; p 236.

Caramella C, Ferrari F, Conte U, Gassaniga A, La Manna A, Colombo P: Experimental evidence of disintegration mechanisms. *Acta Pharm Technol*; 1989; 35 (1): 30-33.

Caramella C, Ferrari F, Ronchi M, Smilde AK: An integrated computer-aided approach for modeling disintegration related phenomena. *Acta Pharm Technol*; 1990a; 36: 249-253.

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

Carr RL: Particle behavior storage and flow. *Br Chem Eng*; 1970; 15: 1541-1549.

Carr RL: Classifying flow properties of solids. *Chem Eng*; 1965; 72: 69-72.

Carstensen JT: Theory of pharmaceutical systems. Vol II. Heterogeneous systems. Academic Press: 187; New York, 1973.

Carstensen JT: Modeling and data treatment in the pharmaceutical sciences. Technomics Pub Co., Lancaster, PA, USA, pp: 55-56.

Cartilier LH, Tawashi R, Moes AL: Caractérisation morphologique des grains d'amidon par séries de Fourier. Application à l'étude de la désagrégation de comprimés à base d'amidon natif. *STP-Pharma*; 1987; 3: 388-394.

Casahoursat L, Palancade P, Bordes JP, 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.

Çelik M, Driscoll CE: An overview of the effects of the some physico-chemical and mechanical characteristics of particulates on the compaction and post-

compaction properties of compacts. *Drug Dev Ind Pharm*; 1993; 19 (17 y 18): 2119-2141.

Çelik M, Marshall K: Use of a compaction simulator system in tableting research I. Introduction to and initial experiments with the system. *Drug Dev Ind Pharm*; 1989; 15 (5): 759-800.

Çelik M, Okutgen E: A feasibility study for the development of a prospective compaction functionality test and the establishment of a compaction data bank. *Drug Dev Ind Pharm*; 1993; 19 (17 y 18): 2309-2334.

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

Chaves E: Estudio microestructural de fenómenos inducidos por molienda mecánica en Acido Acetilsalicílico e Hidroclortiazida. 1999.

Chen Chu-Ren, Lin Yaw-Hung, Cho Shu-Ling, Yen Shu-Yang, S Wu Hsueh-Ling: Investigation of the dissolution difference between acidic and neutral media of acetaminophen tablets containing a super disintegrant and a soluble excipient. *Chem Pharm Bull*; 1997; 45 (3): 509-512.

Chiwialkowska L, Surowiecki J, Mioduszewski JZ y col.: Polish pat. 54; 1968; 383.

Chiwialkowska L, 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.

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

Chow SC, Ki FYC: Statistical comparison between dissolution profiles of drug products. *J Biopharm Stat*; 1997; 7(2): 241-258.

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

Colombo P, Conte U, Caramella C, La Manna A, Guyot-Hermann AM, Ringard J: Force de délitement des comprimés. *II Fàrmaco, Ed Prat*; 1980; 35: 391-402.

Colombo P, Conte U, Caramella C, Geddo M, La Manna A: Disintegrating force as a new formulation parameter. *J Pharm Sci*; 1984; 73 (5): 701-705.

Colombo P, Santi P, Catellani PL, Peppas NA: Water uptake and disintegration force development in pharmaceutical tablets. 5th Congress of Pharmaceutical Technology, Paris, 1989.

Commons KC, Bergen A, Walker GC: Influence of starch concentration on the disintegration time of tolbutamide tablets. *J Pharm Sci*; 1968; 57: 1253-1255.

Concheiro A, Vila-Jato JL, Torres D, Blanco J: Effectiveness of crosslinked PVP (Kollidon CL) and crosslinked NaCMC (Ac-Di-Sol) in digoxin-Emcompress tablets. *STP Pharm*; 1986; 2(16): 400-402.

Cooper AR, Eaton LE: Compaction behaviour of several ceramic powders. *J Am Ceram Soc*; 1962; 45: 97-101.

Costa P, Sousa Lobo JMS: Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci*; 2001; 13: 123-133.

Couvreur P, Gillard J, Van den Schrieck HG, Roland M: Mécanisme de désintégration des comprimés à base d' amidon. *J Pharm Belg*; 1974; 29: 399-414.

Cox EP: A method of assigning numerical and percentage values to the degree of roundness of sand grains. *J Paleontol*; 1927; 1: 179-183.

Crisafi RC: Tesis Doctoral, University of Florida, 1956.

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

Czetsch-Lindenwald HV, El Khawas F, Tawsasñhi R: Effect of absorption of properties of corn-starch particles. *J Soc Cosmet Chem*; 1965; 16: 251-260.

Danish FQ, Parrot EL: Flow properties of solid particulate pharmaceuticals. *J Pharm Sci*; 1971; 60: 548-554.

Danjo K, Ertell C, Cartensen J: Effect on compaction speed and die diameter an Athy-Heckel and hardness parameters of compressed tablets. *Drug Dev Ind Pharm*; 1989; 15: 1-10.

Dansereau R, Peck G E: The effect of the variability in the physical and chemical properties of magnesium stearate on the properties of compressed tablets. *Drug Dev Ind Pharm*; 1987; 13: 975-999.

David ST, Augsburg LL: Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength. *J Pharm Sci*; 1977; 66: 155-159.

Dawson AJ, Roma J, Bowdler JM: Aceclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Eur J Rheum and Infl*; 1996 ; 16: 23-27.

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

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

De Boer AH, Vromans H, Lerk CF; Bolhuis GK, Kussendrager KD, Bosch H: Studies on tableting properties of lactose. Part III. The consolidation behaviour of sieve fractions of crystalline  $\alpha$ -lactose monohydrate. Pharm Weekblad; 1986; 8: 145-150.

De Jong JAH: Tablet properties as a function of the properties of granules made in a fluidized bed process. Powder Technol; 1991; 65: 293-303.

DeCrosta MT, Schwartz JB, Wigent RJ, Marshall K: Thermodynamic analysis of compact formation; compaction, unloading, and ejection. II. Mechanical energy (work) and thermal energy (heat) determinations of compact unloading and ejection. Int J Pharm; 2001; 213: 45-62.

Dees PJ: The mechanism of tablet disintegration.. Tesis Doctoral; Leyden, Holanda, 1980.

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

Delattre L, Guillard J, Roland M, Jaimet F: Relation entre la vitesse de l'écoulement et les propriétés de diluants pour compression directe. J Pharm Belg; 1973; 28: 575-590.

Delattre L, Jaimet F: Study of some factors influencing the binding properties of excipients used for direct compression. Pharm Acta Helv; 1974; 49: 108-116.

Díaz C, Rodríguez de la Serna A, Geli C, Gras X y col.: Efficacy and tolerability of Aceclofenac versus Diclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a multicentre study. *Eur J Rheum and Infl*; 1996; 16: 17-22.

Diwevedi SK, Oates RJ, Mitchell AG: Estimation of elastic recovery, work of decompression and Young's modulus using a rotary tablet press. *J Pharm Pharmacol*; 1992; 44: 459-466.

Doelker E: Physique de la compression. Intéret et limite des machines instrumentées pour l'optimisation de la formulation. *Pharma Acta Helv*; 1978; 53: 1-7.

Doelker E: Recent advances in tableting science. *Boll Chim Pharm*; 1988; 127: 37-49.

Doelker E: Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug Dev Ind Pharm*; 1993; 19 (17 y 18): 2399-2471.

Doelker E: Assessment of powder compaction, en *Powder Technology and Pharmaceutical Processes*, capítulo 13 (part 1), Chulia D, Deleuil M, Pourcelot Y (Eds), Elsevier, Amsterdam, 1994, pp: 403-471.

Doelker E, Mordier D, Hen H, Humbert-Droz P: Comparative tableting properties of sixteen microcrystalline celluloses. 6th Pharmaceutical Technology Conference, Canterbury, England; 1987a; Proceeding book; vol III; 115-144.

Doelker E, Garny R, Schurz J, Janosi A, Matin N: Degrees of crystallinity and polymerization of modified cellulose powders for direct tableting. *Powder Technol*; 1987b; 52: 207-213.



Domínguez A, Medina R, Hurtado M: Bioequivalence study of paracetamol tablets: in vitro-in vivo correlation. *Drug Dev Ind Pharm*; 2000; 26(8): 821-828.

Duberg M, Nyström C: Studies on direct compression of tablets VI. Evaluation of methods for estimation of particle fragmentation during compaction. *Acta Pharma Suec*; 1982; 19: 421-436.

Duberg M, Nyström C: Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity-pressure curves for characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. *Powder Technol*; 1986; 46: 67-75.

Duchene D: La désagrégation des comprimés. *Labo Pharma Probl Techn*; 1984; 32: 123-131.

Ek R; Lennholm H, Davidson R, Nyström C, Ragnarsson G: Pore swelling in beads made of cellulose fibre and fibre fragments. *Int J Pharm*; 1995; 122: 49-56.

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

Erdős S: Spontaneous disintegration. *Pharm Ind*; 1986; 48 Nr 5: 503-507.

Exner HE, Linck E: Image analysis for characterization of size and shape distribution of lead powders. *Powder Metall Int*; 1977; 9: 131-133.

FDA Paper. "Guide line: Manufacturing and Controls for INDs and NDAs". *Pharm Tech*; 1985; Japon; 1: 835.

FDA Guidance for industry. Immediate release solid oral dosage forms: Scale-up y postapproval changes (SUPAC-IR): Chemistry, manufacturing and controls; In vitro dissolution testing; In vivo bioequivalence documentation. Federal registers. 1995; Part V, Vol 60, Nº 230: 61638-61643.

FDA Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. August, 1997.

Farbentabriken Bayer: German pat 1; 1958; 076: 330.

Farmacopea Europea III, 3a Edición, Convención Europea de Farmacopea; Publicaciones del Servicio de Documentación y Bibliografía del Ministerio de Sanidad y Consumo; Madrid, 1995.

Farooqi ZM: Effect of hardness (compression) on the disintegration of sulfonamide tablets. Pak J Ci; 1969; 21: 70-71.

Farooqsarng D, Peck GE: The role of liquid water uptake by an insoluble tablet containing a disintegrant. Drug Dev Ind Pharm; 1994; 20 (10): 1777-1794.

Fassihi AR: Characteristics of hidrogel as disintegrant in solid dose technology. J Pharm Pharmacol; 1989; 41: 853-855.

Fassihi R, Pillay V: Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method. J Control Release; 1998; 55: 45-55.

Fell JT, Newton JM: 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 E, Balazs A, Szalay L, Saghi P: Comparative study of sodium starch glycolate as a direct compression disintegrant. Acta Pharm Hung; 1991; 61: 153-159.

Ferrari F, Bertoni M, Bonferoni MC, Rossi S, Gazzaniga A, Conte U, Caramella C: Influence of porosity and solubility on disintegrant efficiency in tablets. *STP Pharm Sci*; 1995; 5 (2): 116-121.

Ferrari F, Bertoni M, Bonferoni MC, Rossi S, Caramella C: Disintegrating efficiency of several sodium carboxymethyl celluloses in paracetamol tablets. *STP Pharm Sci*; 1996a; 6 (4): 285-291.

Ferrari F, Bertoni M, Bonferoni MC, Rossi S, Nystrom C, Caramella C: Bonding and disintegration properties of lactose and microcrystalline cellulose. 15<sup>th</sup> Pharmaceutical Tech Conference, Oxford, UK, March 19<sup>th</sup> – 21<sup>st</sup>, 1996b.

Ferrero C: Efecto de la adición de un nuevo disgregante sobre una formulación de tanato de albúmina por compresión directa. Tesis de Licenciatura, Sevilla, 1995.

Ferrero C, Muñoz N, Muñoz A, Jiménez-Castellanos MR: Excipientes de comprimidos: Disgregantes. I. Mecanismos de acción. *Ciencia Pharm*; 1996; 6 (6): 281-288.

Ferrero C, Muñoz N, Muñoz-Ruiz A, Jiménez-Castellanos MR: Excipientes de comprimidos: Disgregantes. II. Efecto del proceso de elaboración y de los distintos excipientes en la disgregación de comprimidos. *Ciencia Pharm*; 1997a; 7 (1): 3-11.

Ferrero C, Muñoz N, Velasco MV, Muñoz-Ruiz A, Jiménez-Castellanos R: Disintegration efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation. *Int J Ph*; 1997b; 147: 11-21.

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

Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A y col.. Farmacología Humana, 2ª Ed.; 1992; 315, 333-334.

Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A y col.. Farmacología Humana, 3ª Ed.; 1997; 377.

Fox CD, Richman MD, Reier GE, Shangraw R: Microcrystalline cellulose in tableting. Drug Cosmet Ind; 1963; 92: 161-164 y 258-261.

Fuchs P: Untersuchungen uber die textur von tabletten. Arch Pharm; 1970; 303 Bd; 6: 471-480.

Führer C: Untersuchungen zum kompressionsverhalten von amyllum solani. Informationsdienst APV; 1964; 2: 58-66.

Gabaude CMD, Guillot M, Gautier JC, Saudemon P, Chulia D: Effects of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure. J Pharm Sci; 1999; 88: 725-730.

Ganderton D: Effect of distribution of magnesium stearate on the penetration of a tablet by water. J Pharm Pharmacol; 1969; 21: 9-18.

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

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

Gibaldi M, Feldman S: Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations- theoretical considerations and application to nondisintegration dosage forms. J Pharm Sci; 1967; 56: 1242.

Gissinger D, Stamm A: A comparative study of crosslinked carboxymethylcellulose as tablet disintegrant. *Pharm Ind*; 1980; 42: 189-192.

Gissinger D, Stamm A, Mathis : Contribution technique et pratique à l'étude des désintégrants utilisables en compression directe. *Labo Pharm Probl Tech*; 1982; 30: 69-74.

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

Goldsmith JA, Randall N, Ross SD: On methods of expressing dissolution rate data. *J Pharm Pharmacol*; 1978; 30: 347-349.

Gordon MS, Chatterjee B, Chowhan ZT: Effect of the mode of croscarmellose sodium incorporation on tablet dissolution and friability. *J Pharm Sci*; 1990; 79 (1): 43-47.

Gordon MS, Chowhan ZT: Effect of tablet solubility and higroscopicity on disintegrant efficiency in direct compression tablets in terms of dissolution. *J Pharm Sci*; 1987; 76 (12): 907-909.

Gordon MS, Chowhan ZT: The effect of aging on disintegrant efficiency in direct compression tablets with varied solubility and higroscopicity, in terms of dissolution. *Drug Dev Ind Pharm*; 1990; 16 (3): 437-447.

Gordon MS, Rudraraju VS, Dani K, Chowhan ZT: Effect of the mode of super disintegrant incorporation on dissolution in wet granulated tablets. *J Pharm Sci*; 1993a; 82: 220-226.

Gordon MS, Rudraraju VS, Rhie JK, Chowhan ZT: The effect of aging on the dissolution of wet granulated tablets containing super disintegrants. *Int J Pharm*; 1993b; 97: 119-131.

Goto K, Sunada H, Danjo K, Yonezawa Y: Pharmaceutical evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture: comparisons of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use. *Drug Dev Ind Pharm*; 1999; 25 (8): 869-878.

Graf E, Ghaenem AH, 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, Ghaenem AH, Mahmoud H: Studies on direct compression of pharmaceuticals. Part.15. Effect of compression force on sulfadiazine-emcompress tablets. *Pharm Ind*; 1984; 46: 279-284.

Gebre-Mariam T, Armstrong A: A comparative study of the use of enset and potato starches in tablet formulations. *Drug Dev Ind Pharm*; 1995; 21 (10): 1211-1221.

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

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

Guyot-Hermann AM, Guyot JC: Influence de la concentration en PVP réticulées sur les propriétés des mélanges à comprimer et des comprimés en résultant. 3rd Congress of Pharmaceutical Technology; 1983; Paris.

Guyot-Hermann AM: Tablet disintegration and disintegrating agents. *STP Pharma Sci*; 1992; 2 (6): 445-462.

Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2<sup>a</sup>Ed; Ed: Wade A, Weller PJ; The Pharmaceutical Press London; 1994; 141-142.

Hausner H: The role of interparticulate friction in powder technology. Proceedings of the First International Conference on the Compaction and Consolidation of Particulate Matter, A. S. Goldberg (Ed.), Brighton, UK, 1972, pp.7-12.

Heckel RW: Density-pressure relationship in powder compaction. Trans Metall Soc AIME; 1961a; 221: 671-675.

Heckel RW: An analisis of powder compaction phenomenon. Trans Metall Soc AIME; 1961b; 221: 1001-1008.

Hersey J, Rees J: Deformation of particles during briquetting. Nature; 1971; 230: 96-97.

Hersey JA, Rees JA, Cole ET: Density changes in lactose tablets. J Pharm Sci; 1973; 62: 2060.

Hess H: Tablets under microscope. Pharm Technol; 1978; 2 (Sept): 37-49.

Hiestand EN: Mechanisms of bonding during tablet formation. A Ph A; 1985a; 15: 38.

Hiestand EN: Dispersion forces and plastic deformation in tablet bond. J Pharm Sci; 1985b; 74: 768-770.

Hiestand EN: Tablet bond. I. A theoretical method. Int J Pharm; 1991; 67: 217-229.

Hiestand EN, Smith DP: Tablet bond. II. Experimental check of model. Int J Pharm; 1991; 67: 231-246.

Higuchi T: Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J Pharm Sci*; 1961; 50: 874-875.

Higuchi T: Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci*; 1963; 52: 1145-1149.

Higuchi T, Narsimha RAO, Busse LW, Swintosky JV: The physics of tablet compression. II. The influence of degree of compression on properties of tablets. *J Am Assoc , Ed Pr*; 1953; 42: 194-197.

Higuchi T, Nelson E, Busse LW: The physics of tablet compression. III. Design and construction of an instrumented tableting machine. *J Am Assoc , Ed Pr*; 1954; 43: 344-348.

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

Hirata G: Interaction of drugs with polymers. Mechanism of tablet disintegration by crosslinked polyelectrolites. *Yakugaku Zasshi*; 1970; 90: 114-119.

Hixson AW, Crowell JH: Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Ind Eng Chem*; 1931; 23: 923-931.

Hoblitzell JR, Rhodes CT: Instrumented tablet press studies on the effect of some formulation and processing variables on the compaction process. *Drug Dev Ind Pharm*; 1990; 16 (3): 469-507.

Hölzer AW, Sjögren J: The influence of the tablet thickness on measurements of friction during tableting. *Acta Pharm Suec*; 1978; 15: 59-66.



Hsu Shu-Hui, Tsai Tong-Rong, Chuo Wen-Ho, Thau-Ming Cham: Evaluation on Era-Tab as a direct compression excipient. 15th Pharm Tech Conference; Oxford, UK; March, 19th-21st, 1996.

Huffine CL, Bonilla CF: Particle-size effects in the compression of powders. Am Inst Chem Eng J; 1962; 8: 490-493.

Humbert-Droz P, Mordier D, Doelker E: Méthode rapide de détermination du compartiment à la compression pour des études de préformulation. Pharm Acta Helv; 1982; 57: 136-143.

Hussain MSH, York P, Timmins P: Effect of commercial and high purity magnesium stearates on in-vitro dissolution of paracetamol DC tablets. Int J Pharm; 1992; 78: 203-207).

Ibrahim H, Sallam E, Abu Dahab R, Shubair M, Enam Khalil. ACDIMA, Amman-Jordan, APM, Sult-Jordan: Evaluation of fast disintegrants in tablets containing a gas evolving disintegrant: Dissolution of terfenadine tablets. Pharm Tech Conference; Oxford, 1996.

Ilkkla J, Paronen P: Prediction of the compression behavior of powder mixtures by the Heckel equation. Int J Pharm; 1993; 94: 181-187.

Image Analysis for Philips XL Series Scanning Electron Microscopes. Soft-Imaging Software, Münster, 1991, pag: 18-38.

Ingram JT, 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 JT, 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°C. *J Pharm Sci*; 1968; 57: 393-399.

Ishii K, Saito Y, Yamada R, Itai S, Nemoto M: Novel approach for determination of correlation between in vivo and in vitro dissolution using the optimization technique. *Chem Pharm Bull*; 1996; 44: 1550-1555.

Ishii K, Saito Y, Itai S, Takayama K, Nagai T: In vitro dissolution test corresponding to in vivo dissolution of sofalcone formulations. *STP Pharm Sci*; 1997; 7 (4): 270-276.

Jaminet F: Effects of the adjuvants of in a tablet on certain characteristics of the latter. I. Effect on the viscosity of sodium carboxymethylcelluloses 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, 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 of compressed tablets. *J Pharm Belg*; 1967; 22: 95-108.

Jarosz PJ, Parrott EL: Effect of lubricants on tensile strengths of tablets. *Drug Dev Ind Pharm*; 1984; 10: 259-273.

Jiménez-Castellanos MR, Muñoz Ruiz A: Formas farmacéuticas sólidas de administración oral. Comprimidos. En *Tratado de farmacia galénica* 10 Ed.; Luzán 5, Madrid; 1993; cap XXXVI: 521-542.

Johari GP: Water's character from dielectric relaxation above its T<sub>g</sub>. *J Chem Phys*; 1996; 105: 7079-7082.

Johansson ME: Investigations of the mixing time dependence of the lubricating properties of granular and powdered magnesium stearate. *Acta Pharm Suec*; 1985; 22: 343-350.

Johnson JR, Wang LH, Gordon MS, Chowhan ZT: Effect of formulation solubility and higroscopicity on disintegrant efficiency tablets in tablets prepared by wet granulation, in terms of dissolution. *J Pharm Sci*; 1991; 80(5): 469-471.

Johnston GP, Smith DM, Melendez I: Compression effects in mercury porosimetry. *Powder Technol*; 1990; 61: 289-294.

Jovanovic M, Selulovic Z, Djuric Z, Mutavdzic M, Katic M, Popovic LJ: Effect of the dosage of Ac-Di-Sol and Plastiva TSM on the properties of tablets. *Pharmazie*; 1987; 42; H7; 488.

Ju HL, Liaw SJ: On the assessment of similarity of drug dissolution profiles a simulation study. *Drug Inf J*; 1997; 31: 1273-1289.

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

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

Juppo AM: Change in porosity parameters of lactose, glucose and mannitol granules caused by low compression force. *Int J Pharm*; 1996c; 130: 149-157.

Juppo AM, Yliruusi J: Effect of amount of granulation liquid on total pore volume and pore size distribution of lactose, glucose and mannitol granules. *Eur J Pharm Biopharm*; 1994; 40 (5): 299-309.

Juslin MJ, Järvinen MJ: Studies on energy expenditure by compressing tablets with an eccentric tablet machine. I. Determination of mechanical energy. *Farm Aikak*; 1971a; 80: 242-248.

Just EK, Majewick TG: Cellulose ethers, in: FM Herman (Ed), *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*; Wiley-Inter-Science; New York; 1990; pp. 226-269.

Kanig JL, Rudnic EM: The mechanisms of disintegration action. *Pharm Technol*; 1984; 8: 50-62.

Karehill PG, Nyström C: Studies on direct compression of tablets. XXII. Investigation of strength increase upon ageing and bonding mechanisms for some plastically deforming materials. *Int J Pharm*; 1990b; 64: 27-34.

Katikaneni PR, Upadrashta SM, Rowlings CE, Neau SH, Hileman GA: Consolidation of ethycellulose: effect of particle size, press speed and lubricants. *Int J Pharm*; 1995; 117: 13-21.

Kawashima Y, Takeuchi H, Hino T, Niwa T, Lin TL, Sekigawa F, Ohya M: The effects of particle size, degree of hydroxypropoxyl substitution and moisture content of low-substituted hydroxypropylcellulose on the compactibility of acetaminophen and the drug release rate of the resultant tablets. *STP-Pharm Sci*; 1993a; 3 (2): 170-177.

Kawashima Y, Takeuchi H, Hino T, Niwa T, Lin TL, Sekigawa F, Kawahara K: Low-substituted hydroxypropylcellulose as a sustained drug release matrix base or disintegrant depending on its particle size and loading in formulation. *Pharm Res*; 1993b.

Ketolainen J: Evaluation of changes in physical properties of tablets and tableting materials due to mechanical and thermal stress. Tesis doctoral, Kuopio, 1995.

Ketolainen J, Ilkka J, Paronen P: Temperature changes during tableting measured usint infrared thermoviewer. *Int J Pharm*; 1993; 92: 157-166.

Khan KA: The concept of dissolution efficiency. *J Pharm Pharmacol*; 1975; 27: 48-49.

Khan KA, Rhodes CT: Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems. *Pharm Acta Helv*; 1972; 47: 594-607.

Khan KA, Rhodes CT: Disintegration properties of calcium phosphate dibasic dihydrate tablets. *J Pharm Sci*; 1975a; 64: 166-168.

Khan KA, Rhodes CT: Water-sorption properties of tablet disintegrants. *J Pharm Sci*; 1975b; 64: 447-451.

Khan KA, Rhodes CT: Effect of variation in compaction force on properties of six direct compression tablet formuations. *J Pharm Sci*; 1976; 65: 1835-1837.

Khan KA, Rooke DJ: Effect of disintegrant type upon the relationship between compressional pressure and dissolution efficiency. *J Pharm Pharmacol*; 1976; 28: 633-636.

Khattab I, Menon A, Sark A: Study of the effect of disintegrant distribution ratio on tablet characteristics using a central composite design. *Eur J Pharm and Biopharm*; 1993; 39 (6): 260-263.

Kim SH, Choi MS, Cha BJ, Kwon JW, Min SH: Effect of additives on disintegration of enzyme tablets. *J Pharm Soc Korea Yakhak Hoeji*; 1990; 20 (1); 7-12.

Kimura S, Imai T, Ueno M, Otagiri M: . *J Pharm Sci*; 1992; 81: 141-144.

Kitchener JA, SCI Monograph NO 14, Society of Chemical Industry, Londres, 1961; Neumann BS en *Advances in Pharmaceutical Sciences*. Bean HS, Beckett AH, Carless JE (Eds); Academic Press; Londres; 1967; Vol 2; 181-220.

Kojima M, Ando S, Kataoka K, Hirota T, Aoyagi K, Nakagami H: Magnetic resonance imaging (MRI) study of swelling and water mobility in micronized low-substituted hydroxypropylcellulose matrix tablets. *Chem Pharm Bull*; 1998; 46: 324-328.

Kolarski K, Krowczynski L: Wood flour as an auxiliary substance in manufacturing tablets. III. Wood flour as an auxiliary substance in pressing tablets without granulation. *Acta Pol Pharm*; 1970a; 27: 593-597.

Kolarski K, Krowczynski L: Wood flour as an auxiliary substance in tablet preparation. II. Effect of wood flour on certain properties of tablets. *Acta Pol Pharm*; 1970b; 27: 477-486.

Kornblum SS, Stoopak SB: A new tablet disintegrating agent: cross-linked polyvinylpyrrolidone. *J Pharm Sci*; 1973; 62: 43-49.

Krumme M, Schwabe L, Frömming KH: Development of computerised procedures for the characterisation of the tableting properties with eccentric machines: extended Heckel analysis. *Eur J Pharm and Biopharm*; 2000; 49: 275-286.

Krycer I, Pope DG, Hersey JA: The interpretation of powder compaction data. A critical review. *Drug Dev Ind Pharm*; 1982a; 8: 307-342.

Krycer I, Pope DG, Hersey JA: An evaluation of the techniques employed to investigated powder compaction behaviour. *Int J Pharm*; 1982b; 12: 113-134.

Kwan KC, Swart FO, Mattocks AM: Factors affecting tablet disintegration. *Journal of the American Pharmaceutical Association*; 1957; vol XLVI; 4 (April): 236-239.

Lachman L, Lieberman H, Kanig G, en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* 3ª Ed, Lea y Febiger, Philadelphia, 1986; pp: 299.

Lamberson RL *Mfg Cem and Aerosol News*; 1976; 55: 123.

Landín M: Estudio comparativo de dos variedades de celulosa microcristalina como excipientes de compresión directa. Tesis doctoral; Santiago de Compostela; 1991.

Landín M, Vázquez MJ, Souto C, Concheiro A, Martínez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL: Comparison of two microcrystalline cellulose as filler-binders. Part. 1. Prednisone tablets. *Drug Dev Ind Pharm*; 1992; 18: 355-362.

Landín M, González MP, Souto C, Concheiro A, Martínez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL: Comparison of two microcrystalline cellulose as filler-binders. Part. 2. Hydrochlorothiazide tablets. *Drug Dev Ind Pharm*; 1993; 19: 1211-1220.

Lang S: Developments in tablet disintegrants. *Manuf Chem*; 1982; 31.

Langenbucher F: Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *J Pharm Pharmacol*; 1972; 24: 979-981.

Lantz RJ, Schwartz JB: Pharmaceutical dosage forms: Tablets Vol. 2, 2<sup>a</sup> Ed, Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB (Eds), Marcel Dekker, New York, 1990; pp: 1-71.

Law SL, Chiang CH: Improving dissolution rates of griseofulvin by deposition of disintegrants. *Drug Dev Ind Pharm*; 1990; 16: 137-147.

Le Néel T, Morlet-Renaud C, Lipart C, Gouyette A, Truchaud A, Merle C: Image analysis as a new technique for the study of water uptake in tablets. *STP-Pharma Sci*; 1997; 7 (2): 117-122.

Leeson LJ: In vitro/in vivo correlation. *Drug Inf J*; 1995; 29: 903-915.

Lerk CF, Bolhuis GK: Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients. I. Its effects on tableting. *Pharm Acta Helv*; 1977; 52: 33-39.

Lerk CF, Bolhuis GK, De Boer AH: Effect of microcrystalline cellulose on liquid penetration in disintegration of directly compressed tablets. *J Pharm Sci*; 1979; 68: 205-211.

Lerk CF, Bolhuis GK, Smallenbroek AJ, Zuurman K: Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing II. Effect on dissolution rate. *Pharm Acta Helv*; 1982; 57 (Oct-Nov): 282-286.

Lerk CF, Andrae AC, De Boer AH, Bolhuis GK, Zuurman K, De Hoog P, Kussendrager K, Van Leverink J: Increased binding capacity and flowability of  $\alpha$ -lactose monohydrate after dehydration. *J Pharm Pharmacol*; 1983; 35: 747-748.

Lerk CF: Consolidation and compaction of lactose. *Drug Dev Ind Pharm*; 1993; 19: 2359-2398.



Leuenberger H, Bonny JD, Lerk CF, Vromans H: Relation between crushing strength and internal specific surface area of lactose compacts. *Int J Pharm*; 1989; 52: 91-100.

Levis SR, Deasy PB: Production and evaluation of size reduced grades of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm*; 2001; 213: 13-24.

Li LC, Peck GE: The effect of moisture content on the compression properties of maltodextrins. *J Pharm Pharmacol*; 1990a; 42: 272-275.

Li LC, Peck GE: The effect of agglomeration methods on the micromeritic properties of a maltodextrin product, Maltrin 150TM. *Drug Dev Ind Pharm*; 1990b; 16 (9): 1491-1503.

List PH, Muazzam UA: Swelling the force that disintegrants. *Drugs Made Ger*; 1979; 22: 161-170.

List PH, Muazzam UA: Swelling the force that disintegrants. Part 2. *Drugs Made Ger*; 1980; 23: 21-24.

López-Solís J, Villafuerte-Robles L: Effect of disintegrants with different hygroscopicity on dissolution of Norfloxacin/Pharmatose DCL 11 tablets. *Int J Pharm*; 2001; 216: 127-135.

Lowell S, Shields JE: *Powder Surface Area and Porosity*. 2<sup>nd</sup> Ed, London: Chapman and Hall; 1984; 87-135, 205-224.

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

Lowenthal W: Mechanism of action of tablet disintegrants. *Pharm Acta Helv*; 1973; 48: 589-609.

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

Makoid MC, Dufour A, Banakar UV: Modelling of dissolution behaviour of controlled release systems. *STP Pharma Sci Pract*; 1993; 3 (1): 49-58.

Mariño EL, Fernández Lastra C, Modamio Charles P: Análisis numérico y estadístico en farmacocinética. *Rev de la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay*; Año IV; 2ª época; nº 9; 1994.

Martínez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL, Vila-Jato JL: Diseño de un sistema de registro de presión en máquinas de comprimir excéntricas. *Cienc Ind Farm*; 1985; 4: 207-211.

Marshall K, Sixsmith D: Some physical characteristics of microcrystalline cellulose 1. Powders for pharmaceutical use. *Drug Dev Communications*; 1974-1975; 1 (1): 51-71.

Marshall PV, York P, Maclaine JQ: An investigation of the effect of the punch velocity on the compaction properties of ibuprofen. *Powder Technol*; 1993; 74: 171-177.

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. VI. 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.

Mckee IK, Herbs W: US pat.3; 1962; 034: 911.

McKenna A, McCafferty F: Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets. *J Pharm Pharmacol*; 1982; 34: 347-351.

Mendes RW: Evaluation of powdered cellulose as direct compression carrier. *Drug Dev Ind Pharm*; 1980; 6: 161-176.

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

Mital HC, Ocran J: Cassava and yam starches as tableting disintegrant. *Pharm Acta Helv*; 1968; 43: 493-496.

Modrzejewski F, Wochna L: Swelling capacity of tablet disintegrants. *Pharmazie*; 1965; 22: 305-310.

Mollan MJ, Çelik M: Characterization of directly compressible maltodextrins manufactured by three different processes. *Drug Dev Ind Pharm*; 1993; 19 (17 y 18): 2335-2358.

Mollan MJ, Çelik M: Tableability of maltodextrins and acetaminophen mixtures. *Drug Dev Ind Pharm*; 1994; 20: 3131-3149.

Monedero MC: Estudio comparativo de las características de consolidación y compactación de maltodextrinas para la compresión directa mediante máquina de

comprimir excéntrica, máquina de ensayo universal y simulador de compresión. Tesis, Universidad de Sevilla, 1996.

Monografía de Aceclofenaco. Real Farmacopea Española-Suplemento 1998; 186-188..

Monografía de Aceclofenaco. British Pharmacopoeia, Vol. 1, pp: 34-35; 2001.

Monografía de celulosa microcristalina. Farmacopea Europea 2ª Ed, Parte II, Vol 4, pp: 316; Maisonneuve, Strassbourg, 1980.

Monografía de celulosa microcristalina. USP23/NF18, pp: 2231; The United States Pharmacopoeial Convention Inc, Rockaville, 1995.

Monografía de celulosa microcristalina. British Pharmacopoeia, Vol 1, pp: 287-288; 1998.

Moore JW, Flanner HH: Mathematical comparison of curves with an emphasis on in-vitro dissolution profiles. Pharm Tech; 1996; 20(6): 64-74.

Mufrod, Parrott EL: Effect of pressure on disintegration of tablets and dissolution of ephedrine sulfate; 1990; Drug Dev Ind Pharm; 1990; 16 (7): 1081-1090.

Muñoz Muñoz N: Estudio comparativo del efecto de dos superdisgregantes en la formulación de un principio activo poco soluble. Tesis, Universidad de Sevilla, 1996.

Muñoz N, Ferrero C, Muñoz-Ruiz A, Velasco MV, Jiménez-Castellanos MR: Effect of Explotab® on the tabletability of a poorly soluble drug. Drug Dev Ind Pharm; 1998; 24 (8): 785-791.

Muñoz-Ruiz A: Diseño de sistemas de adquisición y tratamiento de datos para velocidades de flujo de polvos y estudio de compresión en máquina de comprimir excéntrica. Aplicación en excipientes de compresión directa. Tesis doctoral, Sevilla, 1992.

Muñoz-Ruiz A y col. Data Acquisition for Physical measurements of bulk powders. En "Data acquisition and measurements techniques"; A Muñoz-Ruiz y H Vromans. Interpharm Press Inc Buffalo Grove; 1998.

Muñoz-Ruiz A, Jiménez-Castellanos MR: Un sistema integrado para la medida de la velocidad de flujo de polvos. Fecha de concesión 26 de Junio de 1991 (BOPI 1 de Agosto de 1991).

Muñoz-Ruiz A, Monedero MC, Velasco MV, Jiménez-Castellanos MR: Application of fuller granulometry to microcrystalline cellulose. 6 Int Conf on Pharmacie Technology; París; 1992; 351-359.

Muñoz-Ruiz A, Jiménez-Castellanos MR: Integrated system of data acquisition for the measurement of flow characteristics. Pharm Techn Int Biopharm; 1993a; 5: 21-26.

Muñoz-Ruiz A, Monedero MC, Velasco MV, Muñoz N, Jiménez-Castellanos MR: Determinación de la fluidez de sólidos a granel. I. Métodos. Ind Farm; 1993b; 8: 49-57.

Muñoz-Ruiz A, Monedero MC, Velasco MV, Jiménez-Castellanos MR: Determinación de la fluidez de sólidos a granel. II. Teoría de flujo de sistemas de partículas sólidas. Ind Farm; 1993c; 2: 85-89.

Muñoz-Ruiz A, Monedero MC, Velasco MV, Payán T, Muñoz N, Jiménez-Castellanos MR: Rheology and compression characteristics of lactose based direct compression excipients. Int J Ph; 1993d; 95: 201-207.

Muñoz-Ruiz A, Velasco MV, Monedero MC, Jiménez-Castellanos MR: Tableting properties of new granular microcrystalline celluloses. *Eur J Pharm Biopharm*; 1994; 40 (1): 36-40.

Muñoz-Ruiz A, Gallego R, del Pozo M, Jiménez-Castellanos MR: A comparison of three methods of estimatint displacement on an instrumented single punch machine. *Drug Dev Ind Pharm*; 1995; 21: 215-227.

Muñoz-Ruiz A, Payán T, Justo A, Velasco V, 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

Muñoz-Ruiz A, Wihervaara M, Hakkinen M, Juslin M, Paronen P: Frictional work in double-sided tablet compression. *J Pharm Sci*; 1997; 86: 481-486.

Najib N, Jalal I: Correlation between dissolution and disintegration rate constants of acetaminophen tablets, *Int J Pharm*; 1988; 44: 43.

Nakagami H , Nada M: Application of micronized insoluble cellulose to substained release tablets. *Proceed Int Symp Control Rel Bioact Mater*; 1988; 15: 11-12.

Nelson E, Naqvi SM, Busse W, Takeru Higuchi: Relationship of ejection and upper and lower punch force during compressional process: Aplication of measurements to comparison of tablets lubricants. *J Am Pharm Assoc*; 1954; Vol XLIII: 596-602.

Neuman BS: The flow properties of powders. Libro: *Advances in Pharmaceutical Sciences*. Bean HS, Beckett AH, Carless JE (Eds); Academic Press; Londres; 1967; Vol 2; 181-221.

Neuman BS: The flow properties of powders. Libro: Advances in Pharmaceutical Sciences. Bean HS, Beckett AH, Carless JE (Eds); Academic Press; Londres; 1976; Vol 2; 181-223.

Niebergall PJ, Milosovich G, Goyan JE: Dissolution rate studies. II. Dissolution of particles under conditions of rapid agitation. J Pharm Sci; 1963; 52: 236-241.

Nikolakakis y col.: Effect of particle shape and size on the tensile strengths of powders. Powder Technol; 1988; 56: 95-103.

Nogami H, Fukuzawa H, Nakai Y: Tablet disintegration. I. Effect of penetrating rate on tablet disintegration. Chem Pharm Bull; 1963; 11: 1389-11398.

Nogami H, Nagai T, Uchida H: Powdered preparations. XIV. Wetting of the powdered bed and disintegration time of tablets. Chem Pharm Bull; 1966; 14: 152.

Nogami H, Hasegawa J, 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 cols: Powdered preparations. XXVIII. Disintegration of the aspirin tablets containing potato starch and microcrystalline cellulose in various concentrations. Chem Pharm Bull; 1969; 17: 1450-1455.

Nokhodchi A, Farid D, Najafi M, Adrangui M: Studies on controlled-release formulations of diclofenac sodium. Drug Dev Ind Pharm; 1997; 23 (11): 1019-1023.

Nyström G, Alderbon G, Duberg M, Karehill PG: Bonding surface area and bonding mechanisms. Two important factor for the understanding of powder compactability. Drug Dev Ind Pharm; 1993; 19 (17-18): 2143-2196.

Olmo IG, Ghaly ES: Evaluation of two dextrose-based directly compressible excipients. *Drug Dev Ind Pharm*; 1998; 24 (8): 771-778.

Ondari O, Kean E, Rhodes C: Comparative evaluation of several direct compression sugars II. *Drug Dev Ind Pharm*; 1988; 14 (11): 1517-1527.

Otsuka M, Matsuda Y: Effects of environmental temperature and compression energy on polymorphic transformation during tableting. *Drug Dev Ind Pharm*; 1993; 19 (17 y 18): 2241-2269.

Pang H, Vezin WR, Ho KL, Koh CK, Ridgway K: The effect of particle shape on the compression-characteristics of direct-compression tablet excipients. *Proc Third Euro Symp*; 1984; 189-197.

Paronen P: Xylan as a direct compression adjuvant for tablets. Tesis; Kuopio; 1983.

Paronen P: Heckel plots as indicators of elastic properties of pharmaceuticals. *Drug Dev Ind Pharm*; 1986; 12: 1903-1912.

Paronen P, Juslin M: On the flowability of ascorbic acid- diluent binary mixtures and the physical properties of corresponding tablets. *Acta Pharma Fenn*; 1983a; 92: 187-196.

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

Paronen P, Juslin M, Kasnanen K: . *Drug Dev Ind Pharm*; 1985; 11: 405-429.

Parrot EL: Comparative evaluation of a new direct compression excipient, Soludex<sup>TM</sup> 15. *Drug Dev Ind Pharm*; 1989; 15 (4): 561-583.



Patel NR, Hopponen RE: Mechanism of action of starch as a disintegrant agent in aspirin tablets. *J Pharm Sci*; 1966; 55: 1065-1068.

Pedersen S, Kristensen HG: Change in crystal density of acetylsalicylic acid during compaction. *STP Pharma Sci*; 1994; 4 (3): 201-206.

Peppas NA: Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharm Acta Helv*; 1985; 60: 110-111.

Peris F, Bird HA, Serni U, Irani MS, Díaz C, Gijón-Baños J: Treatment compliance and safety of Aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a metaanalysis. *Eur J Rheum ans Infl*; 1996; 16; 37-45.

Pesonen T: Material and direct compresión properties of an agglomerated cellulose powder. Tesis; Kuopio, 1991.

Pesonen T, Paronen P, Puurunen T: Evaluation of a novel cellulose powder as a filler-binder for direct compression of tablets. *Pharma Week Sci edition*; 1989a; 11: 13-19.

Pesonen T, Paronen P, Ketolainen J: Disintegrant properties of an agglomerated cellulose powder. *Int J Parm*; 1989b; 57: 139-147.

Pesonen T, Paronen P: The effect of particle and powder properties on the mechanical properties of directly compressed cellulose tablets. *Drug Dev Ind Pharm*; 1990a; 16 (1): 31-34.

Pesonen T, Paronen P: Compressional behaviour of an agglomerated cellulose powder. *Drug Dev Ind Pharm*; 1990b; 16 (4): 591-612.

Pilpel N, en *Advances in Pharmaceutical Sciences*, Vol3, p 173, Bean HS, Beckett AH, Carless JE (eds), Academic Press, London, 1971.

Pilpel N: Metal stearates in pharmaceuticals and cosmetics. *Manuf Chem and Aerosol News*; 1971b; 42: 37-40.

Pinto JF, Buckton G, Newton JM: Relationship between surface free energy and polarity data and some physical properties of spheroids. *Int-J-Pharm*; 1995; 118(May 1): 95-101.

Pitt KG, Newton JM, Stanley P: Effects of compaction variables on porosity and material tensile strength of convex-faced aspirin tablets. *J Pharm Pharmacol*; 1990; 42: 219-225.

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

Polli JE, Rekhis S, Shah V: Methods to compare dissolution profiles. *Drug Information Journal*; 1996; 30: 1113-1120.

Polli JE, Rekhis S, Augsburgers LL, Shah V: Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. *J Pharm Sci*; 1997; 86(6): 690-700.

Prista LN, Alves AC, Morgado RM in *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica*, Vol I. Fundação Calouste Gulbekian, Lisboa, 1995, pp: 453-454.

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

Quantachrome Corporation Porosimeters Instruction Manual, Syosset, NY, 1990.

Raatikainen P: Elastic properties of pharmaceutical powder compacts. Tesis; Kuopio, 2000.

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

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

Rangaiah KV, Chattaraj SC, Das SK: Effect of process variables and excipients on tableting parameters of norfloxacin tablets. *Drug Dev Ind Pharm*; 1994; 20 (13): 2175-2182.

Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad 1997; 146-147.

Rees J E: Characterization of pharmaceutical particulate materials. *Boll Chim Farm*; 1977; 116 (Mar): 125-141.

Rees JE, Rue PJ: Time-dependent deformation of some direct compression excipients. *J Pharm Pharmacol*; 1978a; 30: 601-607.

Reier GE, Shangraw RF: Microcrystalline cellulose in tableting. *J Pharm Sci*; 1966; 55: 510-514.

Richards JM: US pat.216; 1879; 107.

Riepma KA, Lerk CF, De Boer AH, Bolhuis GK, Kussendrager KD: Consolidation and compaction of powder mixtures. I. Binary mixtures of some particle size fractions of different types of crystalline lactose. *Int J Pharm*; 1990; 66: 47-52.

Riepma KA, Veenstra J, De Boer AH, Bolhuis GK, Zuurman K, Lerk CF, Vromans H: Consolidation and compaction of powder mixtures. II. Binary mixtures

of different particle size fractions of  $\alpha$ -lactose monohydrate. *Int J Pharm*; 1991; 76: 9-15.

Riepma KA, Zuurman K, Bolhuis GK, De Boer AH, Lerk CF: Consolidation and compaction of powder mixtures. III. Binary mixtures of different particle size fractions of different types of crystalline lactose. *Int J Pharm*; 1992; 85: 121-128.

Riepma KA, Vromans H, Zuurman K, Lerk CF: The effect of dry granulation on the consolidation and compaction of crystalline lactose. *Int J Pharm*; 1993; 97: 29-38.

Rime AF, Doelker E: Caractéristiques de compression et comprimabilité des poudres de polymères à usage pharmaceutique. *STP-Pharma Sci*; 1993; 3 (2): 109-129.

Rime AF, Massuelle D, Kubel F, Hagemann HR, Doelker E: Compressibility of powdered polymers: poly(vinyl chloride) powders. *Eur J Pharm Biopharm*; 1997; 44: 315-322.

Ringard J, Guyot-Hermann AM, Robert H: Détermination de l'absorption d'eau et du mouillage en surface des comprimés dans le cadre d'une étude sur le délitement. *Labo Pharma Probl Tech*; 1977; 25: 409-415.

Ringard J, Guyot-Hermann AM: 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.

Ringard J, Guyot-Hermann AM: Disintegration mechanisms of tablets containing starches: hypothesis about the particle-particle repulsive force. *Drug Dev Ind Pharm*; 1981; 7: 155-177.

Ringard J, Guyot-Hermann AM: Calculation of disintegrant critical concentration in order to optimize tablets disintegration. *Drug Dev Ind Pharm*; 1988; 14 (15-17): 2321-2339.

Ritter HL, Drake LC: Poro-size-distribution in porous materials. Pressure porosimeter and determination of complete macropore-size distributions. *Ind Eng Chem*; 1945; 17: 782-786.

Ritthidej GC, Chomto P, Sunibhond P, Menasveta P: Chitin and chitosan as disintegrants in paracetamol tablets. *Drug Dev Ind Pharm*; 1994; 20 (13): 2109-2134.

Rizk S, Barthélémy C, Duru C, Guyot-Hermann AM: Investigation on a new modified USP xanthan with tablet-disintegrating properties. *Drug Dev Ind Pharm*; 1997; 23 (1): 19-26.

Roberts RJ, Rowe RC: The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. *J Pharm Pharmacol*; 1985; 37: 377-384.

Roberts RJ, Rowe RC: The Young's modulus of pharmaceutical materials. *Int J Pharm*; 1987; 37: 15-18.

Roberts RJ, Rowe RC, York P: The relationship between Young's modulus of elasticity of organic solids and their molecular structure. *Powder Technol*; 1991; 65: 139-146.

Roche-Johson J, Wang LH, Gordon MS, Chowan ZT: Effect of formulation solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in tablets prepared by wet granulation, in terms of dissolution. *J Pharm Sci*; 1991; 80(5): 469-471.

Romero P, Costa JB, Castel-Maroteaux X, Chulia D: Statistical optimization of a controlled release formulation obtained by a double compression process: application of a hadamard matrix and a factorial design. In: Wells JJ,

Rubinstein MH (Eds). *Pharmaceutical Technology, Controlled Drug Release*, Vol 2. Ellis Harwood, New York, 1991, pp: 44-58.

Rudnic EM, Lausier JM, Chilamkurti RN, Rhodes CT: Studies of the utility of cross-linked polyvinylpyrrolidone. *Drug Dev Ind Pharm*; 1980; 6: 291-309.

Rudnic EM, Rhodes CT, Bavitz JF, Schwartz JB: Some effects of relatively low levels of eight tablet disintegrants on a direct compression system. *Drug Dev Ind Pharm*; 1981; 7: 347-358.

Rudnic EM, Rhodes CT, Welch S, Bernardo P: Evaluation of the mechanism of disintegrant action. *Drug Dev Ind Pharm*; 1982; 8: 87-109.

Rudnic EM, Kanig JL, Rhodes CT: Effect of molecular structure variation on the disintegrant action of sodium starch glycolate. *J Pharm Sci*; 1985; 74: 647-650.

Rue PJ, Rees JE: Limitations of Heckel relation for predicting powder compaction mechanisms. *J Pharm Pharmacol*; 1978; 30: 642-643.

Ryshkewitch E: Compression strength of porous sintered alumina and zirconia. *J Am Ceramic Soc*; 1953; 36: 65-68.

Safulin RM, Nosovitska SA, Borzunov EE: Kaolin for increasing decomposability of tablets. *Farm Zh*; 1962; 3: 17-20.

Sager H: Estimation of swelling materials used as disintegrating agents. *Pharm Acta Helv*, 1949; 24: 234-239.

Sakr AM, El Sabbagh HM, Aboutaleb AE, Ali AM: *Pharm Ind*; 1978; 40: 1385.

Sallam E, Ibrahim H, Abu Dahab R, Shubair M, Enam Khalil: Evaluation of fast disintegrants in terfenadine tablets containing a gas-evolving disintegrant. *Drug Dev Ind Pharm*; 1998; 24 (6): 501-507.

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

Sathe P, Tsong Y, Shah VP: In-vitro dissolution profile comparison: statistic and analysis, model dependent approach. *Pharm Res*; 1996; 13(12): 1799-1803.

Schmidt PC, Rubensdörfer CJW: Evaluation of Ludipress as a "multipurpose excipient" for direct compression. Part II: Interactive blending and tableting with micronized glibenclamide. *Drug Dev Ind Pharm*; 1994; 20(18): 2927-2952.

Schulze W: Einige Ausgewählte Betrachtungen Züs Prüfung von Pulvern Granulaten Und Tabletten. *Pharm Zeit*; 1968; 5: 180-184.

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

Selkirk AB, Ganderton D: The influence of wet dry granulation methods on the pore structure of lactose tablets. *J Pharm Pharmacol*; 1970a; 22: 86S-94S.

Selkirk AB, Ganderton D: An investigation of the pore structure of tablets of sucrose and lactose by mercury porosimetry. *J Pharm Pharmacol*; 1970b; 22: 79S-85S.

Selmeczi B, 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 AC, Mdolozieniec AR: Mechanism of surface lubrication: Influence of duration lubricant-excipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets. *J Pharm Sci*; 1977; 66: 1377-1382.

Shah VP, Yamamoto LA, Shuirmann D, Elkins J, Skelly JP: Analysis in vitro dissolution of whole versus half controlled release theophylline tablets. *Pharm Res*; 1987; 4: 416-419.

Shah VP, Polli JE: Methods to compare dissolution profile. *Drug Inf J*; 1996; 30: 1113-1120.

Shah VP, Tsong Y, Sathe P, Liu JP: In vitro dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor,  $f_2$ . *Pharm Res*; 1998; 15(6): 889-896.

Shangraw R, Mitrarevej A, Shah M: A new era of tablet disintegrants. *Pharm Tech*; 1980; 4: 48-57.

Shangraw RF, Wallace JW, Bowers, FM: "Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression", *Pharm. Techn.*, Sept-Oct: 1-8 (1981).

Sheikh Salem MS, Pillai GK, Badwan AA: Effect of crospovidone on the physical properties of acetaminophen tablets. *Drug Dev Ind Pharm*; 1995; 21 (15): 1807-1817.

Shotton E, Ganderton D: The strength of compressed tablets. Part I. The measurement of tablet strength and its relation to compression forces. *J Pharm Pharmacol*; 1960a; 12: 87T-92T.

Shotton E, Deer JJ, Ganderton D: The instrumentation of a rotary tablet machine. *J Pharm Pharmacol*; 1963; 15: 106T-114T.



Shteingart MV, Osipova ID, Nosovitskaya SA y col.: Influence of the solubility of tableted substances on the disintegrating ability of starch. *Farmatsiya*; 1970; 19: 17-20.

Shukla JH, Masih SZ, Mendes RW: Evaluation of powdered cellulose as a direct compression carrier. *Drug Dev Ind Pharm*; 1980; 6: 161-176.

Shukla AJ, Price JC: Effect of moisture content on compression properties of directly compressible high beta-content anhydrous lactose. *Drug Dev Ind Pharm*; 1991; 17: 2067-2081.

Silvenmoinen R, Raatikainen P, Ketolainen J, Ketolainen P, Paronen P: Holographic evaluation of bending and integrity of pharmaceutical powder beams. *Int J Pharm*; 1996; 131: 209-217.

Singh P, Desai SJ, Simonelli AP, col.: Role of the wetting on the date of drug release from inert matrices. *J Pharm Sci*; 1968; 57: 217-266.

Singla AK, Sakhuja A, Malik A: Evaluation of microcrystalline cellulose prepared from absorbent cotton as a direct compression carrier. *Drug Dev Ind Pharm*; 1988; 14: 1131-1136.

Stamm A, Mathis C: Etude de la comprimabilité de différents excipients par compresión directe. *Sci Pharm*; 1976; 5: 245-253.

Staniforth JN, en: "Pharmaceutics: The science of Dosage form Design", Aulton ME (Ed), Churchill Livingstone, London, 1988; pp: 600-615.

Staniforth JN, Baichwal AR, Hart JP, Heng PWS: Effect of addition of water on the rheological and mechanical properties of microcrystalline celluloses. *Int J Pharm*; 1988; 41: 231-236.

Stanley-Wood N, Johansson M: A porosity-compaction relationship from the compaction of fine powders. *Acta Pharm Technol*; 1980; 26 (4): 215-219.

Stanley-Wood NG, Abdel Karim AM: Application of critical state of to uniaxial compaction. *Powder Technol*; 1983; 35: 185-193.

Steffens KJ, Koglin J: The magnesium stearate problem. *Mfg Chem*; 1993; 64912.

Swanepoel E, Liebenberg W, de Villiers MM, Dekker TG: Dissolution profiles of piroxicam powders and capsules as a function of particle size and the agglomeration of powders. *Drug Dev Ind Pharm*; 2000; 26(10): 1067-1076.

Te Wierk GHP, Bolhuis GK, Zuurman K, Lerk CF: Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on superdisintegrant. I. Physical mixtures. *Acta Pharm Nord*; 1992; 4: 239-244.

Thomas C, Pourcelot Y: Preformulation of five commercial celluloses in drug development: Rheological and mechanical behaviour. *Drug Dev Ind Pharm*; 1993; 19 (15): 1947-1964.

Tomozawa H, Momonaga M, Uemura T, Yazawa H: Influence of powder characteristics of bulk substance with pharmaceutical processing. *Drug Dev Ind Pharm*; 1998; 24 (9): 857-861.

Train D: An investigation into the compaction of powder. *J Pharm Pharmacol*; 1956; 8: 745-761.

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. 3éme Colloque de Pharmacie Industrielle; Lille, 1971; 118-155.

Traisnel M: Recueil des conferences. Alpi, 1972.

Tsardaka KD, Rees JE: Effect of porosity on the apparent viscosity of a particulate solid derived using creep analysis. APGI 6th Int Conf Pharm Tech; 1992; 4: 169-178.

Tsong Y, Hammerstrom T: Statistical issues in drug quality control based on dissolution testing. Proceedings of Biopharmaceutical section of American Statistical Association; 1994; 295-300.

Tsong Y, Hammerstrom T: Statistical assessment of mean differences between two dissolution data sets. Drug Inf J; 1996; 30: 1105-1112.

Tsong Y, Hammerstrom T, Sathe P, Shah VP: Statistical assessment of mean difference between two dissolution data sets. Drug Inf J; 1996; 30: 1105-1112.

Udeala OK, Chukwu A: Compaction behaviour of Musol, a new direct compression vehicle. Drug Dev Ind Pharm; 1989; 15 (4): 533-548.

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

United States Pharmacopeial Convention: USP XXIII, NF, 18 Ed.; Inc. Rockville, 1995.

US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Reserch (CDER), August 1997.

Vachon MG, Chulia D: The use of particle characteristics to elucidate mix homogeneity in binary powder blends. Dru g Dev Ind Pharm; 1998; 24: 961-971.

Vachon MG, Chulia D: The use of energy indices in ~~estimating powder~~ compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *Int J Pharm*; 1999; 177: 183-200.

Van der Voort Maarshalk K, Zuurman K, Vromans H, Bolhuis GK, Lerk CF: Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids. *Int J Pharm*; 1996; 140: 185-193.

Van der Voort Maarshalk K, Zuurman K, Vromans H, Bolhuis GK, Lerk CF: Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials. *Int J Pharm*; 1997; 151: 27-34.

Van Kamp HV, Bolhuis GK, Lerk CF: Studies on tableting properties of lactosa. V. Effects of both lubrication and addition of disintegrants on properties of tablets prepared from different types of crystalline lactose. *Acta Pharm Suec*; 1986a; 23: 217-230.

Van Kamp HV, Bolhuis GK, de Boer AH, Lerk CF, Lie-A-Huen L: The role of water uptake on tablet disintegration. Design of an improved method for penetration measurements. *Pharm Acta Helv* ; 1986b; 61 Nr 1: 22-29.

Van Kamp HV, Bolhuis GK, Kussendrager KD, Lerk CF: Studies on tableting properties of lactose. IV Dissolution and disintegration properties of different types of crystalline lactose. *Int J Pharm*; 1986c; 28: 229-238.

Van Veen B, Van Der Voort Maarschalk K, Bolhuis GK, Zuurman K, Frijlink HW: Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour. *Int J Pharm*; 2000; 203: 71-79.

Velasco MV: Efecto de la adición de tres lubricantes en las propiedades reológicas y mecánicas de dos maltodextrinas para la compresión directa. Tesis, Universidad de Sevilla, 1996b.

Velasco MV, Muñoz-Ruiz A, Monedero MC, Jiménez-Castellanos MR: Effect of the addition of three disintegrants on the tableability of calcium-phosphate based materials. *Eur J Pharm Biopharm*; 1994; 40 (5): 344-347.

Velasco MV, Muñoz-Ruiz A, Monedero C, Muñoz N, Jiménez-Castellanos R: Lubrificantes en la elaboración de comprimidos (I). Leyes de fricción. Mecanismos de acción y clasificación de los lubricantes. *Ind Farm*; 1996a; Nov-Dic: 79-85.

Velasco MV, Muñoz-Ruiz A, Monedero C, Ferrero MC, Jiménez-Castellanos MR: Lubrificantes en la elaboración de comprimidos (II). Caracterización de los lubricantes. Efecto de las propiedades de los excipientes. *Ind Farm*; 1997; Ene-Feb: 81-86.

Vila-Jato JJ, Concheiro A, Torres D, Alonso MJ: Disgregantes de comprimidos: aspectos tecnológicos y biofarmacéuticos. *AEFH*; 1987; XI, 2: 133-148.

Vila-Jato JL: Tecnología farmacéutica. Volumen 1. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Cap 2: 75-142 (121-130); 1997.

Villalón R, Vela MT, Jiménez-Castellanos MR, Muñoz-Ruiz A, Otero FJ, Blanco J: Características de compresión, microestructura e hinchamiento de derivados de polivinilpirrolidonas. IV Congreso de la AEDFG; 1999; Santiago de Compostela; 41-42.

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

Vogel PJ, Schmidt PC: Force-time curves of a modern rotary tablet machine II. Influence of compression force and tableting speed on the deformation

mechanisms of pharmaceutical substances. *Drug Dev Ind Pharm*; 1993; 19 (15): 1917-1930.

Vromans H, De Boer AH, Bolhuis GK, Kussendrager KD, 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.

Vromans H, Bolhuis GK, Lerk CF: Studies on tableting properties of lactose. VI. Consolidation and compaction of spray dried amorphous lactose. *Acta Pharm Suec*; 1986; 23: 231-240.

Vromans H, Bolhuis GK, Lerk CF: Magnesium stearate susceptibility of directly compressible materials as an indication of fragmentation properties. *Powder Technol*; 1988; 54: 39-44.

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

Vudathala GK, Rogers JA: Dissolution of fludrocortisone from phospholipid coprecipitates. *J Pharm Sci*; 1992; 82: 282-286.

Wagner JG: Biopharmaceutics: Absorption aspects. *J Pharm Sci*; 1961; 50: 359-387.

Wagner JG: Interpretation of percent dissolved-time plots derived In vitro testing of conventional tablets and capsules. *J Pharm Sci*; 1969; 58: 1253-1257.

Wagner JG: *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*; 1st edition; Drug Intelligence Publications; Hamilton; Illinois; 1971.

Wan LSC, Prasad KPP: Uptake of water into tablets with low-substituted carboxymethyl cellulose sodium as disintegrant. *Int J Pharm*; 1989; 55: 115-121.

Wan LSC, Prasad KPP: Studies on the swelling of composite disintegrant methylcellulose films. *Drug Dev Ind Pharm*; 1990a; 16: 191-200.

Wan LSC, Prasad KPP: A study of the swelling of tablet excipients using video recording. *Drug Dev Ind Pharm*; 1990b; 16 (6): 921-933.

Wan LSC, Heng PWS, Wong LF: The effect of hydroxypropylcellulose on water penetration into a matrix system. *Int J Pharm*; 1991; 73: 111-116.

Wan LSC, Pang EPL: Action of carriers on drug dissolution. *STP Pharm Sci*; 1995; 5: 134-138.

Wang C, Zhang G, Shah NH, Infeld MH, McGinity JW, y col: Compaction properties of spheronized binary granular mixtures. *Drug Dev Ind Pharm*; 1995; 21(7); 753-779.

Watanabe Y, Koizumi K, Zama Y, Kiriyama M, Matsumoto Y, Matsumoto M: New compressed tablet rapidly disintegrant in saliva in the mouth using crystalline cellulose and a disintegrant. *Biol Pharm Bull*; 1995; 18(9): 1308-1310.

Washburn EW: The dynamics of capillary flow. *Phys*; 1921a; 7: 115-116.

Washburn EW: The dynamics of capillary flow. *Phys Rev*; 1921b; 17: 273-283.

Weibull W: A statistical distribution function of wide applicability. *J Appl Mech*; 1951; 18: 293-297.

Westermarck S: Mercury porosimetry of microcrystalline cellulose tablets: effect of scanning speed and moisture. *Eur J Pharm and Biopharm*; 2000; 50: 319-325.

Whiteman M, Yarwood, RJ: Variations in the properties of microcrystalline cellulose from different sources. Powder Technol; 1988; 54: 71-74.

Whitten KW, Davis RE, Peck ML, en "Química general", 5ª Ed., 1999. Cap 13: 439-495.

Wikberg M, Alderborn G: Compression characteristics of granulated materials. IV. The effect of granule porosity on the fragmentation propensity and the compactability of some granulations. Int J Pharm; 1991; 69: 239-253.

Williams III RO, McGinity JW: The use of tableting indices to study the compaction properties of powders. Drug Dev Ind Pharm; 1993; 14 (13): 1823-1844.

Yen SY, Chen CR, Lee MT, Chen LC: Investigation of dissolution enhancement of nifedipine by deposition on superdisintegrants. Drug Dev Ind Pharm; 1997; 23 (3): 313-317.

York P: Particle slippage and rearrangement during compression of pharmaceutical powders. J Pharm Pharmacol; 1978; 30: 6-10.

York P: A consideration of experimental variables in the analysis of compaction behavior. J Pharm Pharmacol; 1979; 31: 244-246.

York P, Pilpel N: The tensile strength and compression behaviour of lactosa, four fatty acid, and their mixtures in relation to tableting. J Pharm Pharmacol; 1973; 25: 1P-11P.

York P, Bassam F, Rowe RC, Roberts RJ: Fracture mechanics of microcrystalline cellulose powders. Int J Pharm; 1990; 66: 143-148.



Yu HCM, Rubinstein MH, Jackson IM, Elsabbagh HM: Multiple compression and plasto-elastic behaviour of paracetamol and microcrystalline cellulose mixtures. *J Pharm Pharmacol*; 1988; 40: 669-673.

Yu HCM, Rubinstein MH, Jackson IM, Elsabbagh HM: Compaction characterisation of paracetamol and avicel mixtures. *Drug Dev Ind Pharm*; 1989; 15 (5): 801-823.

Yuasa H, Kanaya Y: Studies on internal structure of tablets. II. Effect of the critical disintegrator amount on the internal structure of tablets. *Chem Pharm Bull*; 1986; 34: 5133-5139.

Yumioka E, Imasato Y, Sagara H: Studies on tablet making. (II). Effects of binder on hardness and disintegration tablets. *Arch Pract Pharm*; 1964; 24: 106-109.

Zoglio MA, Carstensen JT: Physical aspects of wet granulation. Part 3. Effect of wet granulation on granule porosity. *Drug Dev Ind Pharm*; 1983; 9 (8): 1417-1434.

Zuurman K, Riepma KA, Bolhuis GK, Vromans H, Lerlk CF: The relationship between bulk density and compactability of lactose granulations. *Int J Pharm*; 1994; 102: 1-9.

**ANEXO**

**Tabla A1. Media, Moda y Mediana para el Volumen de mercurio intruido de las formulaciones en estudio**

Volumen	0			5			10		
Presión	Media	Moda	Mediana	Media	Moda	Mediana	Media	Moda	Mediana
50	0,2209 (913,4 Å)	$1,881 \cdot 10^{-4}$ (34,74 Å)	0,1223 (7064 Å)	0,2214 (1161 Å)	$1,551 \cdot 10^{-4}$ (33,56 Å)	0,1195 (8465 Å)	0,2142 (1102 Å)	$1,393 \cdot 10^{-4}$ (36,69 Å)	0,1166 (8672 Å)
100	0,1382 (800,8 Å)	$1,496 \cdot 10^{-4}$ (35,38 Å)	0,07654 (5280 Å)	0,1445 (598,5 Å)	$3,037 \cdot 10^{-4}$ (32,53 Å)	0,08152 (4637 Å)	0,1386 (592,6 Å)	$2,898 \cdot 10^{-4}$ (32,39 Å)	0,07795 (4915 Å)
150	0,08691 (319,75 Å)	$1,335 \cdot 10^{-4}$ (36,08 Å)	0,05210 (229,5 Å)	0,1107 (469,6 Å)	$2,422 \cdot 10^{-4}$ (32,60 Å)	0,06408 (3980 Å)	0,1060 (477,5 Å)	$5,789 \cdot 10^{-4}$ (42,21 Å)	0,06137 (4150 Å)
200	0,09521 (480,0 Å)	$2,273 \cdot 10^{-4}$ (44,86 Å)	0,05497 (344,1 Å)	0,07731 (370,0 Å)	$2,218 \cdot 10^{-4}$ (32,39 Å)	0,04654 (3184 Å)	0,09819 (442,8 Å)	$1,748 \cdot 10^{-4}$ (37,19 Å)	0,05768 (4040 Å)
250	0,09082 (407,2 Å)	$3,325 \cdot 10^{-4}$ (36,37 Å)	0,05409 (319,3 Å)	0,09423 (459,8 Å)	$2,747 \cdot 10^{-4}$ (38,68 Å)	0,05501 (3837 Å)	0,1000 (451,1 Å)	$2,989 \cdot 10^{-4}$ (32,61 Å)	0,05845 (4371 Å)

**Tabla A2. Media, Moda y Mediana para el Area superficial de las formulaciones en estudio**

Area Superficial	0			5			10		
Presión	Media	Moda	Mediana	Media	Moda	Mediana	Media	Moda	Mediana
50	0,7916 (913,4 Å)	563,4·10 <sup>-4</sup> (32,64 Å)	2,565 (61,61 Å)	0,6753 (1161 Å)	461,1·10 <sup>-4</sup> (33,56 Å)	2,059 (65,93 Å)	0,6621 (1102 Å)	378,7·10 <sup>-4</sup> (36,69 Å)	2,117 (66,32 Å)
100	0,6242 (800,8 Å)	421,8·10 <sup>-4</sup> (35,38 Å)	1,912 (61,21 Å)	0,7881 (598,5 Å)	931,3·10 <sup>-4</sup> (32,53 Å)	2,724 (59,91 Å)	0,7480 (592,6 Å)	892,5·10 <sup>-4</sup> (32,39 Å)	2,631 (59,50 Å)
150	0,8918 (319,75 Å)	369,0·10 <sup>-4</sup> (36,08 Å)	3,259 (52,5 Å)	0,7200 (469,6 Å)	741,0·10 <sup>-4</sup> (32,60 Å)	2,729 (57,19 Å)	0,6506 (477,5 Å)	1368·10 <sup>-4</sup> (42,21 Å)	2,570 (57,49 Å)
200	0,6816 (480,0 Å)	534,1·10 <sup>-4</sup> (35,27 Å)	2,291 (58,79 Å)	0,6225 (370,0 Å)	682,9·10 <sup>-4</sup> (32,39 Å)	2,516 (56,53 Å)	0,6616 (442,8 Å)	468,8·10 <sup>-4</sup> (37,19 Å)	2,600 (59,85 Å)
250	0,6570 (407,2 Å)	911,9·10 <sup>-4</sup> (36,37 Å)	2,657 (62,27 Å)	0,6365 (459,8 Å)	708,4·10 <sup>-4</sup> (38,68 Å)	2,393 (60,88 Å)	0,6377 (451,1 Å)	914,2·10 <sup>-4</sup> (32,61 Å)	2,592 (58,21 Å)

**Tabla A3. Media, Moda y Mediana para la Fracción de número de poro de las formulaciones en estudio**

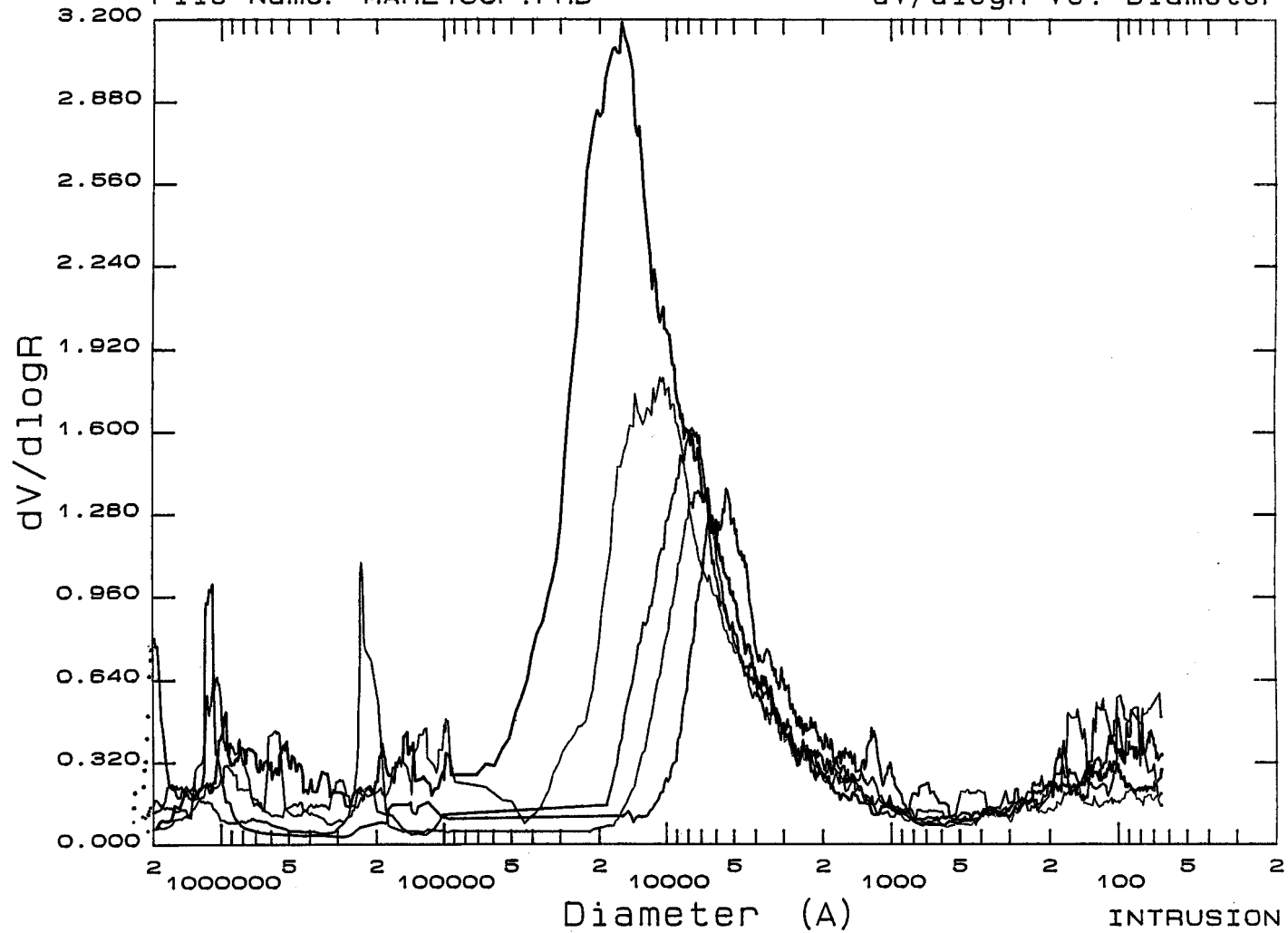
Fracción Número Poro	0			5			10		
	Media	Moda	Mediana	Media	Moda	Mediana	Media	Moda	Mediana
50	0,2576·10 <sup>-4</sup> (913,4 Å)	146,6·10 <sup>-4</sup> (32,64 Å)	0,5044 (44,85 Å)	0,2065·10 <sup>-4</sup> (1161 Å)	155,6·10 <sup>-4</sup> (33,56 Å)	0,5036 (43,82 Å)	0,4040·10 <sup>-4</sup> (1102 Å)	133,1·10 <sup>-4</sup> (36,69 Å)	0,5015 (45,50 Å)
100	0,3592·10 <sup>-4</sup> (800,8 Å)	155,8·10 <sup>-4</sup> (35,38 Å)	0,5023 (44,11 Å)	0,2330·10 <sup>-4</sup> (598,5 Å)	221,7·10 <sup>-4</sup> (32,53 Å)	0,5055 (41,59 Å)	0,2690·10 <sup>-4</sup> (592,6 Å)	218,0·10 <sup>-4</sup> (32,39 Å)	0,5014 (41,79 Å)
150	0,7411·10 <sup>-4</sup> (319,75 Å)	523,0·10 <sup>-4</sup> (32,37 Å)	0,5018 (43,73 Å)	0,2827·10 <sup>-4</sup> (469,6 Å)	171,3·10 <sup>-4</sup> (32,60 Å)	0,5058 (42,56 Å)	0,00·10 <sup>-4</sup> (477,5 Å)	351,8·10 <sup>-4</sup> (42,21 Å)	0,5054 (44,47 Å)
200	0,3712·10 <sup>-4</sup> (480,0 Å)	156,2·10 <sup>-4</sup> (35,27 Å)	0,5029 (45,83 Å)	0,4975·10 <sup>-4</sup> (370,0 Å)	168,6·10 <sup>-4</sup> (32,39 Å)	0,5027 (44,54 Å)	0,1748·10 <sup>-4</sup> (442,8 Å)	117,2·10 <sup>-4</sup> (37,19 Å)	0,5039 (44,85 Å)
250	0,1995·10 <sup>-4</sup> (407,2 Å)	224,7·10 <sup>-4</sup> (36,37 Å)	0,5050 (46,79 Å)	0,6689·10 <sup>-4</sup> (459,8 Å)	199,5·10 <sup>-4</sup> (38,88 Å)	0,5028 (45,25 Å)	0,3119·10 <sup>-4</sup> (451,1 Å)	223,4·10 <sup>-4</sup> (32,61 Å)	0,5043 (43,84 Å)

Date: 03/26/98

Sample ID: MEZCLA A (0%)

File Name: MAR215OF.PRD

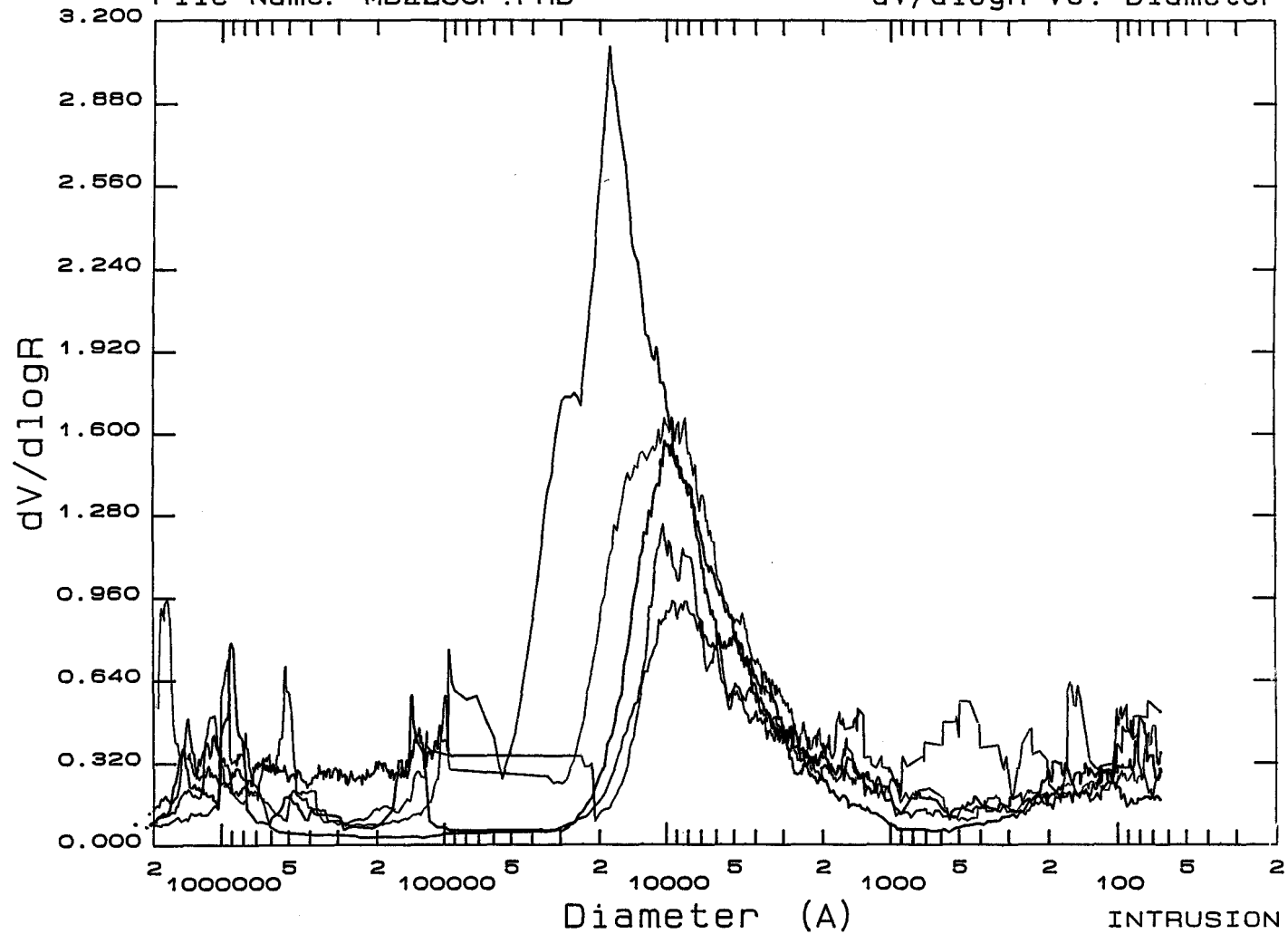
dV/dlogR vs. Diameter



Y-AXIS SCALE UNIT..... cc/g x 1E-1

Date: 02/18/98  
Sample ID: SA821603  
File Name: MB205OF.PRD

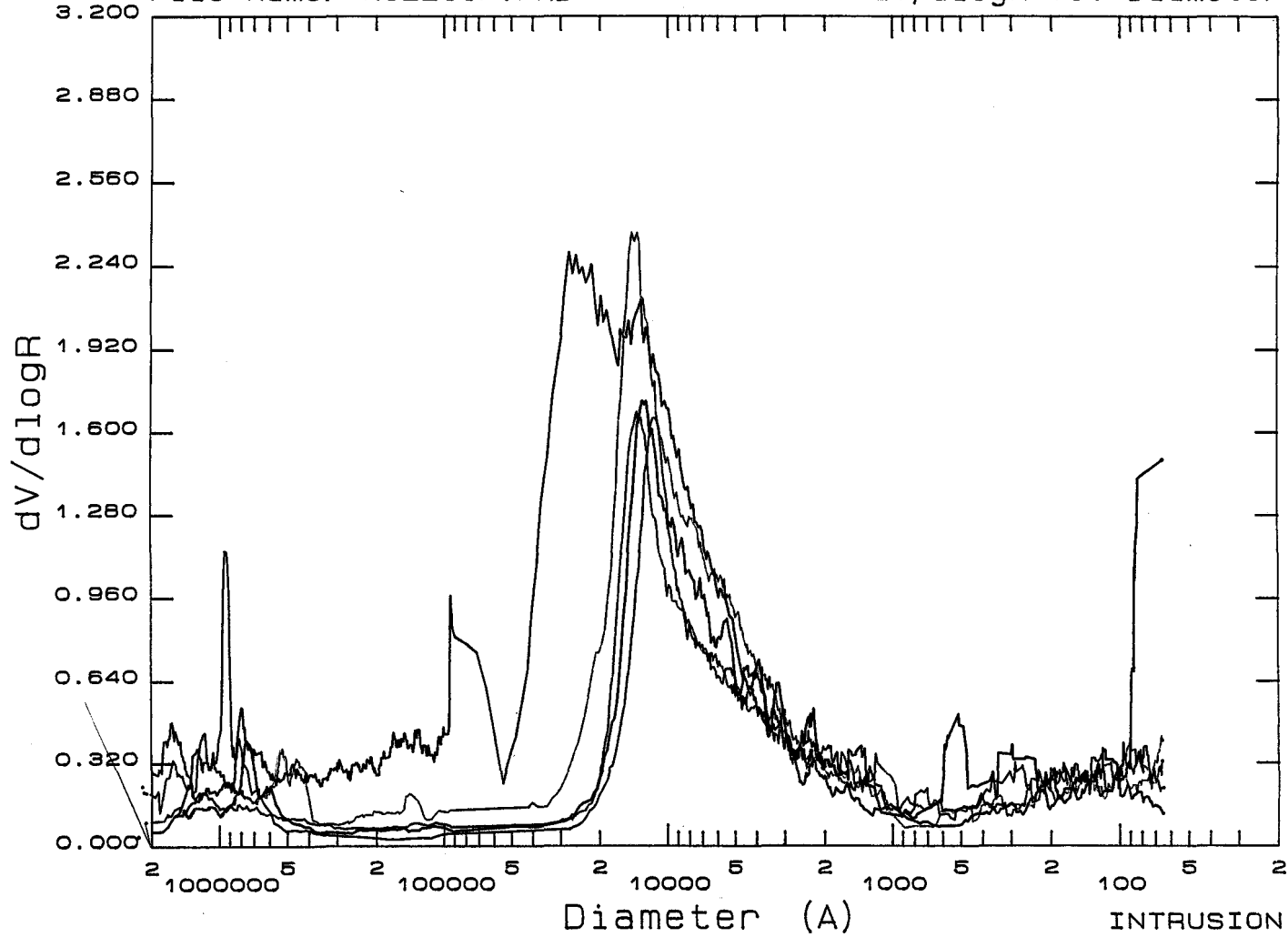
dV/dlogR vs. Diameter



Y-AXIS SCALE UNIT..... cc/g x 1E-1

Date: 03/05/98  
Sample ID: MEZCLA C (10%)  
File Name: MC2200F.PRD

dV/dlogR vs. Diameter



Y-AXIS SCALE UNIT..... cc/g x 1E-1

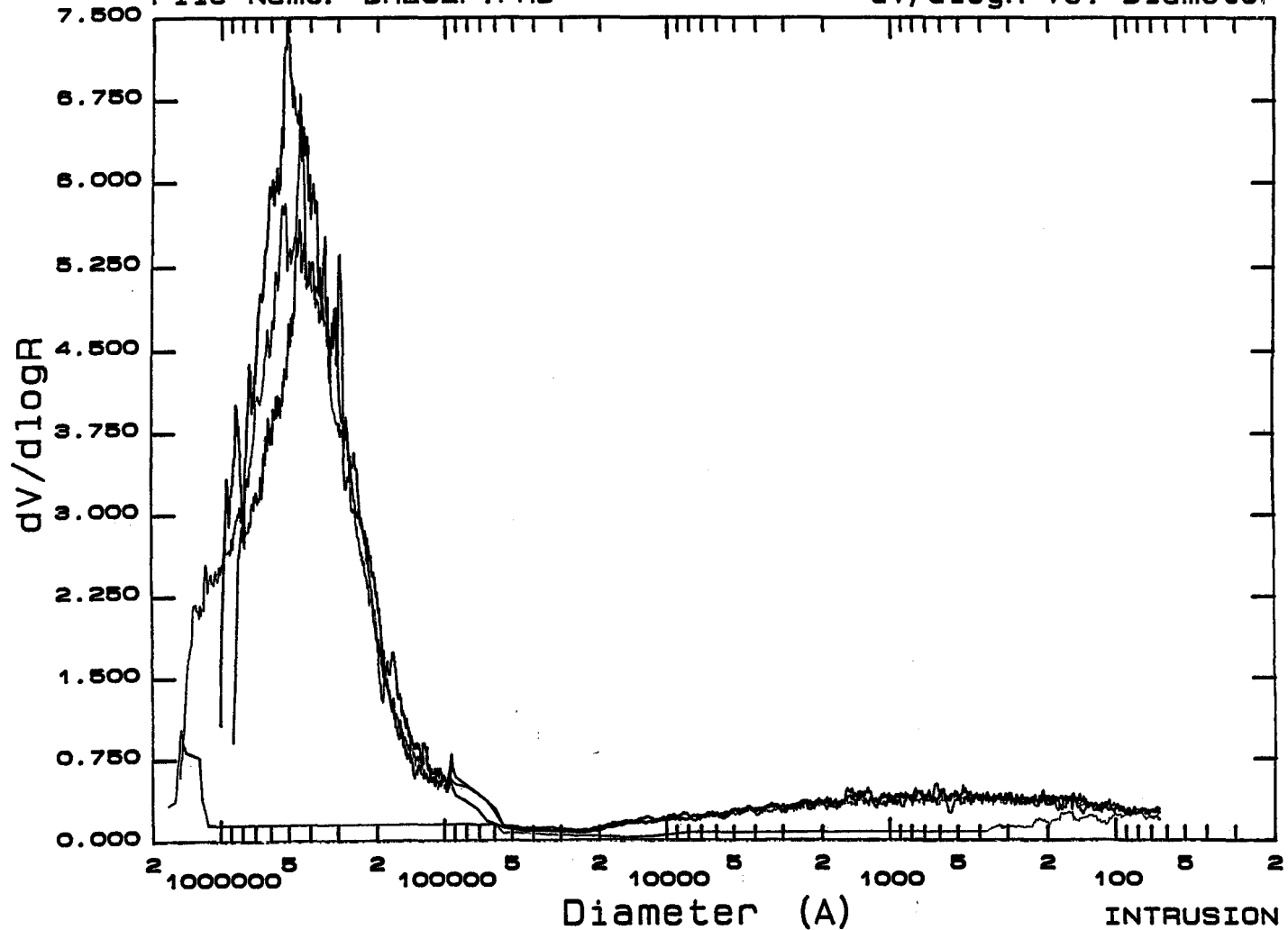


Date: 05/28/98

Sample ID: dmb52f.prd

File Name: DMB52F.PRD

dV/dlogR vs. Diameter



Y-AXIS SCALE UNIT..... cc/g x 1E0

Tabla A4. Resultados del ANOVA para el porcentaje de principio activo disuelto a los 5 minutos a pH 6.8

5' pH 6.8									
Termino	Razon-F	Significación	Test Bonferroni (Formulación)		Test Bonferroni (Presión)		Test Bonferroni (Interacción)		
							Grupo	Media	Diferente de los grupos
Formulación	16.92	0.000001*							
Presión	25.39	0.000000*							
Interacción	1.56	0.150537	3	2	5	4, 2, 3, 1	1,5	47.25	(2,5), (3,2), (1,4), (3,1), (1,3), (2,4)
							3,5	55.3	(3,3), (1,2), (1,1), (2,2), (2,3), (2,1)
							3,4	60.03333	(3,1), (1,3), (2,4), (3,3), (1,2), (1,1)
							2,5	64.25	(2,2), (2,3), (2,1)
							3,2	65.51667	(2,2), (2,3), (2,1)
							1,4	66.56667	(3,3), (1,2), (1,1), (2,2), (2,3), (2,1)
							3,1	71.25	(1,5), (1,1), (2,2), (2,3), (2,1)
							1,3	71.36667	(1,5), (1,1), (2,2), (2,3), (2,1)
							2,4	71.83334	(1,5), (2,1)
							3,3	73.5	(1,5), (3,5), (2,1)
							1,2	74.13333	(1,5), (3,5), (2,1)
							1,1	78.88333	(1,5), (3,5), (2,1)
							2,2	79.51667	(1,5), (3,5), (3,4)
							2,3	79.51667	(1,5), (3,5), (3,4)
2,1	84.7	(1,5), (3,5), (3,4), (2,5), (3,2), (1,4)							

Tabla A5. Resultados del ANOVA para el porcentaje de principio activo disuelto a los 5 minutos a pH 5.5

5' pH 5.5									
Termino	Razon -F	Significación	Test Bonferroni (Formulación)		Test Bonferroni (Presión)		Test Bonferroni (Interacción)		
							Grupo	Media	Diferente de los grupos
Formulación	1.90	0.156615							
Presión	6.48	0.000155*							
Interacción	3.83	0.000802*	1	3	5	3, 1, 2	1,5	33.4	(2,3), (2,2), (2,4), (3,3), (3,1), (1,2)
							3,4	37.31667	(3,3), (3,1), (1,2)
							1,4	39.21667	(1,2)
							1,3	0.13334	(1,2)
							2,5	40.31667	(1,2)
							3,5	44.8	
							2,1	45.21667	
							3,2	46.15	
							1,1	46.88334	
							2,3	50.66667	(1,5)
							2,2	50.9	(1,5)
							2,4	51.26667	(1,5)
3,3	53.2	(1,5), (3,4)							
3,1	53.61666	(1,5), (3,4)							
1,2	59.08333	(1,5), (3,4), (1,4), (1,3), (2,5)							

Tabla A6. Resultados del ANOVA para el porcentaje de principio activo disuelto a los 30 minutos a pH 6.8

30' pH 6.8									
Termino	Razon -F	Significación	Test Bonferroni (Formulación)		Test Bonferroni (Presión)		Test Bonferroni (Interacción)		
							Grupo	Media	Diferente de los grupos
Formulación	24.68	0.000000*					1,5	74.40714	(3,5), (3,4), (3,2), (1,4), (3,1), (2,5) (3,3), (1,2), (2,4), (1,3), (1,1), (2,2) (2,3), (2,1)
Presión	24.41	0.000000*					3,5	80.44119	(1,5), (3,3), (1,2), (2,4), (1,3), (1,1) (2,2), (2,3), (2,1)
Interacción	5.87	0.000008*	3	2	5	4, 2, 3, 1	3,4	81.21297	(1,5), (1,3), (1,1), (2,2), (2,3), (2,1)
							3,2	81.80253	(1,5), (1,1), (2,2), (2,3), (2,1)
							1,4	81.89705	(1,5), (2,2), (2,3), (2,1)
							3,1	81.90218	(1,5), (2,2), (2,3), (2,1)
							2,5	82.7363	(1,5), (2,1)
							3,3	84.08657	(1,5), (3,5)
							1,2	84.35455	(1,5), (3,5)
							2,4	84.62511	(1,5), (3,5)
							1,3	84.94634	(1,5), (3,5), (3,4)
							1,1	85.4565	(1,5), (3,5), (3,4), (3,2)
							2,2	86.07666	(1,5), (3,5), (3,4), (3,2), (1,4), (3,1)
							2,3	86.07666	(1,5), (3,5), (3,4), (3,2), (1,4), (3,1)
							2,1	86.79471	(1,5), (3,5), (3,4), (3,2), (1,4), (3,1) (2,5)

Tabla A7. Resultados del ANOVA para el porcentaje de principio activo disuelto a los 30 minutos a pH 5.5

30' pH 5.5											
Termino	Razon -F	Significación	Test Bonferroni (Formulación)		Test Bonferroni (Presión)		Test Bonferroni (Interacción)				
							Grupo	Media	Diferente de los grupos		
Formulación	2.50	0.088924					1,4	69.08631	(2,1), (3,5), (3,2), (2,3), (2,2), (2,4)		
Presión	9.31	0.000004*					1,5	69.35355	(3,1), (1,3), (3,3), (1,2)		
							3,4	70.38805	(3,2), (2,3), (2,2), (2,4), (3,1), (1,3)		
Interacción	3.86	0.000740*	1	4	1, 2, 3	2,5	72.04448	(3,3), (1,2)			
						1,1	72.95452	(2,2), (2,4), (3,1), (1,3), (3,3), (1,2)			
						2,1	73.82529	(1,2)			
						2	1	4, 5	3,5	73.88702	(1,4)
						2	2	4, 5	3,2	74.18285	(1,4)
						3	3	4, 5	2,3	74.83011	(1,4), (1,5)
						2,2	75.00017	(1,4), (1,5)			
						2,4	75.41392	(1,4), (1,5), (3,4)			
						3,1	75.6152	(1,4), (1,5), (3,4)			
						1,3	75.62834	(1,4), (1,5), (3,4)			
3,3	75.9962	(1,4), (1,5), (3,4)									
1,2	77.05073	(1,4), (1,5), (3,4), (2,5)									

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Cristina Guerrero Arévalo titulada Diseño y formulación de compromisos de desregulación inmediata de acceso

acordó otorgarle la calificación de Sobresaliente "cum laude" por unanimidad (cinco votos).

Sevilla, 22 de Julio 2002

El Vocal,



El Presidente

El Vocal,



El Secretario,

El Vocal,



El Doctorado,

