

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

APORTACIÓN AL DISEÑO DE UN NUEVO EXCIPIENTE
TIPO “COPROCESSED PRODUCT” PARA
COMPRESIÓN DIRECTA

ANNA VISCASILLAS CLERCH

2008

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA
PROGRAMA DOCTORAT FARMÀCIA I TECNOLOGIA
FARMACÈUTICA
BIENNI 1997-1999

APORTACIÓN AL DISEÑO DE UN NUEVO EXCIPIENTE
TIPO “COPROCESSED PRODUCT” PARA
COMPRESIÓN DIRECTA

Memoria presentada por Anna Viscasillas i Clerch para optar al título de doctor por la Universitat de Barcelona

Dr. Alfons del Pozo Carrascosa

Anna Viscasillas Clerch

ANNA VISCASILLAS CLERCH

2008

A la meva família

M'agradaria agrair a totes aquelles persones que han compartit amb mi la realització d'aquest projecte al llarg d'aquests anys. Anys plens de vivències enriquidores tant a nivell humà com a nivell de la recerca. Per això vull fer palès el meu agraïment:

Al Dr. Alfons del Pozo Carrascosa que des de l'inici fins al final m'ha dirigit i ajudat amb eficàcia.

A la Maria Torelló, gràcies a ella aquest projecte és una realitat.

A la meva família, en especial a la meva mare i al meu pare, per animar-me i donar-me suport en el que per a ells ha estat una tesi "un pèl llarga". I a la meva germana, que sense entendre de "pastilles" ha estat capaç d'aclarir-se entre índexs, apartats, subcapítols, etc.

A la Sra. Rosa Font Altaba i a la Mireia Carreras que em van animar a iniciar aquest projecte, que sempre han facilitat el compaginar treball i recerca, i que per tant han fet possible que fos una realitat.

A la Rosa, a l'Anna, i a en Josep, per ajudar-me sempre que ho he necessitat, i compartir amb mi i fer seves, les meves alegries i neguits viscuts durant aquest temps.

A la Dra. M^a José Celma i a la Dra. Montserrat Aróztegui, per animar-me en els moments complicats de l'etapa final d'aquesta memòria.

Al Dr. Albert Manich, per poder comptar sempre amb ell i fer-me més entenedor el món de l'estadística.

A la Dra. Ana Calpena per iniciar-me en la Biofarmàcia i saber convertir en senzill tot allò que sembla complicat.

A la Dra. Beatriz Artalejo pel seu ajut en la part inicial d'aquesta memòria.

Al companys del departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica en especial a la Pili Pérez, i a l'Encarna Garcia, que no han dubtat mai a donar-me un cop de mà quan ho he necessitat.

Als companys del SDM, en especial al Francesc, la Roser i al Juan, per resoldre les dificultats tècniques que els aparells sempre comporten.

I a tots aquells i aquelles que d'una manera o una altra amb el seu suport, sigui humà o més tècnic, han col·laborat amb mi al llarg de tots aquests anys.

Índice

ÍNDICE

1. COMPRIMIDOS.....	3
1.1. Obtención de comprimidos: compresión directa	4
1.1.1. Ventajas de la compresión directa	5
1.1.2. Excipiente	6
1.1.2.1. Diluyentes.....	7
1.1.2.1.1. Obtención de diluyentes para compresión directa	7
1.1.2.1.2. Propiedades de los diluyentes para compresión directa.....	10
1.1.2.1.2.1. Flujo y compresibilidad.....	12
1.1.2.1.2.2. Tamaño de partícula	13
1.1.2.1.2.3. Forma de la partícula.....	13
1.1.2.1.2.4. Deformación elástica.....	14
1.1.2.1.2.5. Deformación plástica.....	15
1.1.2.1.2.6. Fragmentación	15
1.1.2.1.2.7. Compresibilidad	16
1.1.2.1.2.7.1. Instrumentación de máquinas de comprimir	19
1.1.2.1.2.8. Fluidez.....	25
1.1.2.1.2.8.1. Ángulo de reposo	27
1.1.2.1.2.8.2. Índice de compresibilidad o Índice de Hausner.	28
1.1.2.1.2.8.3. Velocidad de deslizamiento (flujo a través de un orificio)....	29
1.1.2.1.2.8.4. Métodos de célula de cizalla	29
2. EXCIPIENTES TECNOPROCESADOS.....	33
2.1. Introducción.....	33
2.2. "Particle engineering"	33
2.3. Definición.....	34
2.3.1. Excipientes de alta funcionalidad	35
2.3.2. Utilización de los excipientes tecnoprocados.....	36
2.3.3. Proceso de desarrollo.....	36
2.3.4. Características de los excipientes tecnoprocados.....	37
2.3.4.1. Ausencia de modificación química.....	37
2.3.4.2. Propiedades fisicoquímicas	37
2.3.4.2.1. Mejora de las propiedades de flujo.....	37
2.3.4.2.2. Mejora de la compresibilidad	38

2.3.4.2.3.	Mejor potencial de dilución	38
2.3.4.2.4.	Llenado de la matriz uniforme	38
2.3.4.2.5.	Sensibilidad al lubricante disminuida.	39
2.4.	Ludipress®	39
2.5.	Ludipress LCE®	42
2.6.	Cellactose®	43
2.7.	MicroceLac®	45
2.8.	Prosolv®	46
2.9.	StarLac®	48
2.10.	Otros ejemplos	49
2.10.1.	Celulosa microcristalina-almidón	49
2.10.2.	Celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y crospovidona o glicolato sódico de almidón	50
2.10.3.	Lactosa-polivinilpirrolidona-croscarmelosa sódica	51
3.	OBJETIVOS	55
4.	PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL.....	59
5.	MATERIAS PRIMAS	63
5.1.	Materias primas.....	63
5.1.1.	Diluyentes	63
5.1.1.1.	Fosfato dicálcico dihidratado	63
5.1.1.2.	Celulosa microcristalina.....	65
5.1.2.	Aglutinante.....	67
5.1.2.1.	Povidona	67
5.1.3.	Trazador	69
5.1.3.1.	Hidroclorotiazida	69
5.1.4.	Lubricante	70
5.1.4.1.	Estearato magnésico.....	70
6.	METODOLOGÍA	75
6.1.	Obtención del excipiente tecnoprocesado.....	75
6.1.1.	Utillaje.....	75
6.1.2.	Método	75
6.2.	Parámetros reológicos	76
6.2.1.	Ángulo de reposo	76
6.2.1.1.	Utillaje.....	76

6.2.1.2.	Método.....	77
6.2.2.	Capacidad de flujo o tiempo de deslizamiento.....	77
6.2.2.1.	Utillaje.....	77
6.2.2.2.	Método.....	78
6.2.3.	Volumen aparente.....	78
6.2.3.1.	Utillaje.....	78
6.2.3.2.	Método.....	78
6.2.4.	Granulometría.....	79
6.2.4.1.	Utillaje:.....	79
6.2.4.2.	Método.....	79
6.3.	Obtención de comprimidos.....	80
6.3.1.	Utillaje.....	80
6.3.2.	Método.....	80
6.4.	Parámetros farmacotécnicos.....	81
6.4.1.	Disgregación.....	81
6.4.1.1.	Utillaje.....	81
6.4.1.2.	Método.....	82
6.4.2.	Uniformidad de masa.....	82
6.4.2.1.	Utillaje.....	82
6.4.2.2.	Método.....	82
6.4.3.	Friabilidad.....	82
6.4.3.1.	Utillaje.....	82
6.4.3.2.	Método.....	83
6.4.4.	Resistencia a la rotura.....	83
6.4.4.1.	Utillaje.....	83
6.4.4.2.	Método.....	83
6.4.5.	Disolución.....	84
6.4.5.1.	Utillaje.....	84
6.4.5.2.	Método.....	84
6.5.	Método analítico de la hidroclorotiazida por espectrofotometría.....	85
6.5.1.	Utillaje.....	85
6.5.2.	Método.....	85
6.6.	Validación del método analítico.....	85
6.7.	Cinética de disolución.....	88

6.7.1.	Tratamiento de los datos experimentales del ensayo de cinética de disolución.....	91
6.7.2.	Elección del modelo de cinética de disolución	92
6.8.	Metodología SeDeM.....	92
6.8.1.	Parámetros considerados.....	93
6.8.2.	Expresión de los resultados.....	95
6.8.3.	Diagrama SeDeM.....	95
6.8.4.	Índices de aceptación	95
7.	ESTUDIOS PRELIMINARES	99
7.1.	Mezclas físicas	99
7.1.1.	Obtención de las mezclas físicas.....	100
7.1.2.	Resultados experimentales de las mezclas físicas.....	100
7.1.2.1.	Parámetros reológicos	100
7.1.2.1.1.	Ángulo de reposo	100
7.1.2.1.2.	Velocidad de deslizamiento	101
7.1.2.1.3.	Índice de Hausner e Índice de Compresibilidad.....	102
7.1.2.2.	Representación de Heckel.....	103
7.1.2.3.	Parámetros farmacotécnicos.....	104
7.1.2.3.1.	Resistencia a la rotura	104
7.1.2.3.2.	Friabilidad	105
7.1.2.3.3.	Uniformidad de masa	106
7.1.2.3.4.	Disgregación	106
7.1.2.3.5.	Índice de cohesión.....	107
7.2.	Prototipo excipiente tecnoprocesado	108
7.2.1.	Resultados experimentales de los estudios preliminares.....	109
7.2.1.1.	Parámetros reológicos	109
7.2.1.1.1.	Ángulo de reposo	109
7.2.1.1.2.	Velocidad de deslizamiento	110
7.2.1.1.3.	Índice de Hausner e Índice de Compresibilidad.....	110
7.2.1.1.4.	Granulometría	111
7.2.1.2.	Representación de Heckel.....	111
7.2.1.3.	Parámetros farmacotécnicos.....	112
7.2.1.3.1.	Resistencia a la rotura	112
7.2.1.3.2.	Friabilidad	113
7.2.1.3.3.	Uniformidad de masa	114

7.2.1.3.4.	Disgregación.....	115
7.2.1.3.5.	Índice de cohesión	115
7.3.	Discusión y comentarios de los estudios preliminares	116
8.	PROCESO DE OBTENCIÓN DEL PROTOTIPO G	119
8.1.	Optimización del proceso de obtención del prototipo estudiado.....	119
8.1.1.	Función de conveniencia	120
8.1.1.1.	Diseño Box-Bhenken.....	123
8.2.	Resultados de la selección de la mejor ecuación de regresión	127
8.3.	Discusión y comentarios.....	131
8.3.1.	Parámetros reológicos.....	131
8.3.1.1.	Ángulo de reposo.....	131
8.3.1.2.	Velocidad de deslizamiento.....	131
8.3.1.3.	Índice de Hausner e índice de compresibilidad	131
8.3.1.4.	% de polvo fino	131
8.3.2.	Parámetros farmacotécnicos	132
8.3.2.1.	Disgregación, Uniformidad de masa e Índice de cohesión.....	132
8.4.	Discusión de los resultados experimentales	132
8.5.	Resultados de la aplicación de la función de conveniencia.....	133
8.6.	Discusión de los resultados de la aplicación de la función de conveniencia.....	142
9.	RESULTADOS COMPLEMENTARIOS DE CARACTERIZACIÓN DE LOS DIFERENTES PROTOTIPOS.....	145
9.1.	Parámetros reológicos	145
9.1.1.	Ángulo de reposo.....	145
9.1.2.	Velocidad de deslizamiento.....	147
9.1.3.	Índices de Hausner y de Compresibilidad	147
9.1.4.	Granulometría.....	149
9.2.	Parámetros farmacotécnicos.....	150
9.2.1.	Resistencia a la rotura.....	150
9.2.2.	Friabilidad.....	152
9.2.3.	Uniformidad de masa	153
9.2.4.	Disgregación.....	155
9.2.5.	Índice de cohesión	156
9.3.	Discusión.....	157
10.	APLICACIÓN METODOLOGÍA SeDeM	159

10.1.	Transformación de los resultados	159
	Valores Límite Humedad Relativa (%HR)	160
10.2.	Resultados experimentales	161
10.2.1.	Valores transformados según método SeDeM.	161
10.2.2.	Diagrama SeDeM.....	162
10.3.	Discusión y comentarios de los resultados experimentales	163
11.	APLICABILIDAD DEL PROTOTIPO G FRENTE A UN TRAZADOR (HIDROCLOROTIAZIDA)	165
11.1.	Resultados experimentales: prototipos-hidroclorotiazida	166
11.1.1.	Obtención de comprimidos	166
11.1.2.	Resistencia a la rotura	166
11.1.3.	Friabilidad	167
11.1.4.	Uniformidad de masa	168
11.1.5.	Disgregación	168
11.1.6.	Disolución	169
11.1.6.1.	Validación del método analítico.....	169
11.1.6.2.	Resultados de la validación de la metodología analítica	170
11.1.6.2.1.	Linealidad	170
11.1.6.2.2.	Exactitud	173
11.1.6.2.3.	Precisión.....	174
11.1.6.2.4.	Límite de detección y límite de cuantificación	174
11.1.7.	Discusión.....	175
11.1.8.	Estudio de la cinética de disolución	176
11.1.8.1.	Resultados del estudio de la cinética de disolución	176
11.1.8.1.1.	Prototipo G4H fuerza 5 kN: G4H(5)	177
11.1.8.1.2.	Prototipo G4H fuerza 10 kN: G4H(10)	178
11.1.8.1.3.	Prototipo G4H fuerza 15 kN: G4H(15)	179
11.1.8.1.4.	Prototipo G12H fuerza 5 kN: G12H(5)	180
11.1.8.1.5.	Prototipo G12H fuerza 10 kN: G12H(10).....	181
11.1.8.1.6.	Prototipo G12H fuerza 5 kN: G12H(15)	182
11.1.8.2.	Resultados de la selección de la función.....	184
11.1.8.2.1.	Prototipo G4H fuerza 5 kN: G4H(5)	184
11.1.8.2.2.	Prototipo G4H fuerza 10 kN: G4H(10)	185
11.1.8.2.3.	Prototipo G4H fuerza 15 kN: G4H(15)	185

11.1.8.2.4.	Prototipo G12H fuerza 5 kN: G12H(5).....	186
11.1.8.2.5.	Prototipo G12H fuerza 10 kN: G12H(10).....	186
11.1.8.2.6.	Prototipo G12H fuerza 15 kN: G12H(15).....	187
11.1.8.2.7.	Parámetros individuales para la función de Weibull	187
11.1.8.2.7.1.	Prototipo G4H fuerza 5 kN: G4H(5).....	188
11.1.8.2.7.2.	Prototipo G4H fuerza 10 kN: G4H(10).....	189
11.1.8.2.7.3.	Prototipo G4H fuerza 15 kN: G4H(15).....	190
11.1.8.2.7.4.	Prototipo G12H fuerza 5 kN: G12H(5).....	191
11.1.8.2.7.5.	Prototipo G12H fuerza 10 kN: G12H(10).....	192
11.1.8.2.7.6.	Prototipo G12H fuerza 15 kN: G12H(15).....	193
11.1.8.2.8.	Estudio estadístico para $Q_{\text{máx}}$, t_d y β	194
11.1.8.2.9.	Parámetros amodelísticos.	195
11.1.8.2.10.	Estudio estadístico de los parámetros amodelísticos.....	195
11.1.8.3.	Discusión	196
12.	CONCLUSIONES.....	201
13.	BIBLIOGRAFÍA.....	205

Introducción

INTRODUCCIÓN

1. COMPRIMIDOS

Comprimidos y cápsulas son las formas farmacéuticas más empleadas actualmente. Esta "popularidad" no es casual; el fármaco en forma de comprimido tiene una serie de cualidades muy positivas: desde el aspecto agradable para el paciente, como la comodidad y facilidad de incorporarlo a su organismo.

Asimismo, la precisión de la cantidad de principio activo que se administra en cada unidad posológica, y la posibilidad de ajustar su velocidad de liberación y su absorción en el momento y punto más indicado del tracto digestivo, confiere a estas formas de administración unas interesantes propiedades biofarmacéuticas, y permiten poder garantizar, quizás con mayor fiabilidad que para otras formas farmacéuticas las requeridas y clásicas propiedades, exigibles a todo medicamento: eficacia, seguridad y estabilidad (*Joshi, 2004*).

El pequeño tamaño de los envases que facilita su almacenamiento, la buena conservación de los principios activos y el mejor cumplimiento de la posología por parte de los pacientes en relación a otras formas de administración de medicamentos, hace que farmacéuticos y médicos prefieran en general los comprimidos, siempre que sea posible, que otras formas galénicas (*Lieberman et al., 1989; Jiménez-Castellanos et al., 1993*). Más del ochenta por ciento de los medicamentos se administran, actualmente, de esta forma.

En la antigua literatura médica árabe ya se menciona una manera rudimentaria de comprimir algunos medicamentos, usando incluso un martillo, que podría ser como el origen del actual comprimido si bien, en realidad, fue William Brockedon quien diseñó en 1843 la primera máquina de comprimir. Desde entonces la evolución de los comprimidos como forma farmacéutica ha sido muy rápida, y últimamente lo es aun más (*Çelik, 1996*).

La popularidad de los comprimidos unida al cada día mejor conocimiento de la física de la compresión y de las variables del proceso de fabricación, permiten hoy considerar la formulación y fabricación de comprimidos como ciencia de derecho propio (*Czelsler et al., 1990; Sam et al., 1997*).

1.1. Obtención de comprimidos: compresión directa

Los comprimidos pueden elaborarse mediante tres técnicas generales:

- granulación húmeda,
- granulación seca o compactación
- compresión directa.

Hasta los años 50 del pasado siglo la gran mayoría de comprimidos se elaboraban, mayoritariamente, por granulación.

Los fundamentos de la técnica de la compresión directa no son recientes (*York, 1992*); a partir de los años 60, se desarrolla de una manera clara la tecnología de compresión directa, debido a las evidentes ventajas que ofrece respecto a la granulación. En concreto, la compresión directa permite una importante reducción del número de operaciones requeridas por el proceso (ver tabla); en consecuencia, disminuye el número de equipos, el espacio y el personal requeridos, lo que representa una reducción del tiempo, de la energía y en definitiva, de los costes de fabricación (*Bolhuis et al., 2006*).

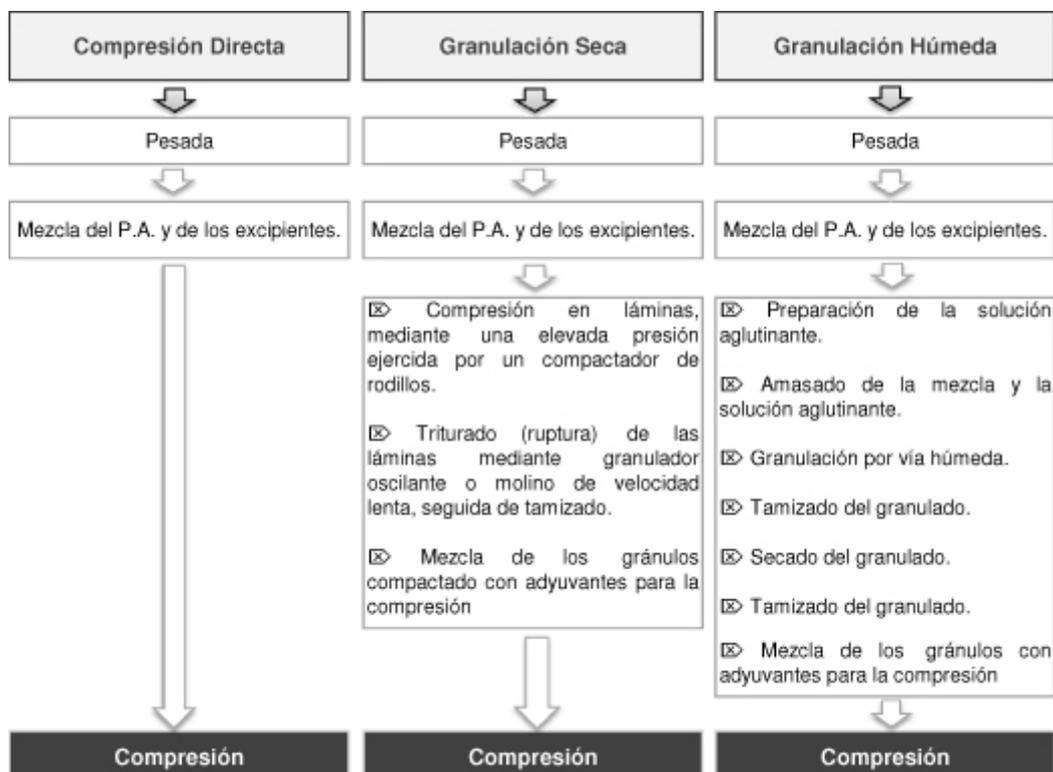


Fig. 1.1. Comparación entre los tres principales métodos de obtención de comprimidos.

1.1.1. Ventajas de la compresión directa

La calidad de los comprimidos elaborados mediante la técnica de compresión directa mejora considerablemente dado que al reducirse las etapas de fabricación se incrementa la estabilidad de los principios activos, particularmente la de aquellos susceptibles de poder degradarse en presencia de humedad y/o calor, factores inherentes a diferentes etapas de la granulación húmeda (*Shangraw et al., 1993*).

Otra ventaja, aunque poco reconocida, de la compresión directa es la optimización de la disgregación de los comprimidos. Cada partícula del principio activo se libera fácilmente de la masa del comprimido y permite un más rápido inicio del proceso de disolución del principio activo, contrariamente a lo que ocurre en el proceso de granulación, donde las partículas de principio activo se unen y forman aglomerados mayores, disminuyendo así la superficie eficaz necesaria para una rápida disolución (*Britain, 1996; Bertulli et al., 1976; Armstrong, 1976; Ibrahim et al., 1991*).

En un estudio comparativo microbiológico entre los procesos de granulación húmeda y compresión directa, se comprueba que los comprimidos obtenidos con esta última técnica, presentan niveles de contaminación microbiana inferior a los obtenidos por granulación húmeda (*Mendes et al., 1979*).

En la técnica de la granulación húmeda, las partículas individuales del principio activo y de los diluyentes son embebidas en una matriz constituida por el agente aglutinante (mucílagos cuando se trabaja por conglutinación, solución parcial del sólido que se granula, cuando se trabaja por humectación), así las diferencias quedan enmascaradas en la solución aglutinante. Como resultado, la sustancia que al final se somete a la compresión (un granulado), es virtualmente un nuevo material. De esta manera, muchas diferencias entre materiales quedan ocultas debido a las características de la técnica de la granulación.

El objetivo de ésta técnica es conseguir una mezcla que fluya correctamente y garantice un correcto llenado de las matrices de la máquina de comprimir. Por supuesto, la mezcla empleada presentar además una correcta aptitud a la compresión; para ello, deberá poseer unas adecuadas características de plasticidad, mejorando las de sus componentes considerados individualmente antes del proceso de granulación, si es que éstas fuesen deficientes.

En la compresión directa, cada uno de los componentes mantiene sus propiedades individuales, y estas contribuyen a las de la mezcla, mientras que en la técnica de la granulación las características individuales de la partícula se pierden y en consecuencia no desempeñan un papel significativo (*Armstrong, 1997*).

La técnica de la compresión directa es el proceso más eficiente ya que es el más rápido y simple para la elaboración de comprimidos. Si bien parece una técnica bastante simple, requiere una buena fluidez y compresibilidad del polvo que debe fluir uniformemente en la cavidad de la matriz y formar un compacto (*Gözco et al., 2000*). Esto comporta el diseño de nuevos conceptos de máquinas de comprimir, así como el desarrollo de nuevos y más versátiles excipientes que posean el flujo y compresibilidad necesarios (*Shlieout et al., 2000*).

1.1.2. Excipiente

La industria de los excipientes ha sido hasta la fecha una extensión de la de los excipientes para la industria alimentaria (*Steinberg et al., 2001*), lo que ha permitido mantener un buen perfil de seguridad. El incremento de las presiones reguladoras en lo que se refiere a pureza, seguridad y estandarización de los excipientes catalizó la creación de un organismo internacional (*Blecher, 1993*), el International Pharmaceutical Excipients Council, (IPEC) consejo con representación de Estados Unidos, Europa y Japón (*IPEC*).

El IPEC define “excipiente” como: “sustancias, aparte de los principios activos, adecuadamente evaluadas en su seguridad e incluidas en un sistema de administración de fármacos, ya sea para ayudar en su procesado, elaboración, protección, soporte, mejora de la estabilidad, biodisponibilidad, aceptación por parte del paciente, ayudar en la identificación del producto, o realzar cualquier otra cualidad de la seguridad y de la eficacia del conjunto durante el almacenamiento o uso de las formas farmacéuticas (*Robertson et al., 1999*).

De esta definición se deduce que el excipiente no es una sustancia inerte, debido a la influencia del mismo en aspectos biofarmacéuticos y tecnológicos de la forma farmacéutica que los incorpora. En este sentido, se introduce el concepto “**funcionalidad**”, referido a dichos componentes, como el equivalente al de “**eficacia**” cuando hablamos de los principios activos (*Robertson et al. 1999*).

Excipientes de compresión directa

En general los excipientes para compresión directa tienen que ser:

- Física y químicamente estables cuando entran en contacto con humedad, aire o calor.
- Químicamente inertes; no deben acelerar la degradación de principios activos u otros excipientes.
- Compatibles con los componentes del envase.
- Mundialmente disponibles, y preferiblemente, por más de un proveedor.

Son pocos los excipientes que en su estado natural pueden ser utilizados en la compresión directa debido a la dificultad de que posean un conjunto de propiedades, imprescindibles para garantizar un comportamiento adecuado (flujo, propiedades de cohesión y lubricación). Se estima que menos de un 20% de los materiales farmacéuticos se pueden comprimir directamente (*Shangraw et al., 1987*).

1.1.2.1. Diluyentes

Los diluyentes son productos que se incorporan, concretamente en las formulaciones de comprimidos, para facilitar la compresión o para incrementar el tamaño o peso de éstos.

1.1.2.1.1. Obtención de diluyentes para compresión directa

La mayoría de diluyentes habitualmente referenciados en la literatura deben modificarse con objeto de mejorar su flujo y compresibilidad, ya que son pocos los que cumplen los criterios que permiten su clasificación como diluyentes de compresión directa.

Desde un punto de vista cronológico los primeros comprimidos elaborados por compresión directa incluían como excipiente lactosa “spray dried” que, aunque posteriormente se demostró que presentaba defectos en términos de compresibilidad y estabilidad (cambios de coloración), inició la “revolución de la compresión directa” (*Gunsel et al., 1963*).

Posteriormente aparecieron en el mercado Avicel[®] PH 101, una celulosa microcristalina, Starch 1500[®], un almidón parcialmente pregelatinizado que posee mayor fluidez y

compresibilidad que el almidón natural, sin perjuicio en relación a sus propiedades de disgregación, Emcompress®, un fosfato dicálcico dihidratado, azúcares de compresión directa como Nutab®, Di-Pac® y Emdex®, y diversos productos derivados de manitol y sorbitol.

La mayoría de estos productos son el resultado de diferentes modificaciones (cristalización, granulación o aglomeración, deshidratación, pregelatinización, etc) que se realizan con el objetivo de obtener partículas con el tamaño y la estructura adecuadas para conseguir una granulometría y unas características tanto reológicas como de compresibilidad adecuadas para un correcto comportamiento en procesos de compresión directa (*Shangraw et al., 1993*).

Los excipientes para compresión directa obtienen mediante aplicación de diferentes operaciones farmacotécnicas a las mezclas pulverulentas de partida. A continuación se comentan los métodos más comúnmente empleados (*Reimerdes, 1993; Shangraw et al., 1987; Bolhuis, 1996*):

- Modificación física. Relativamente simple y económica. Ej: dextranos, sorbitol.
- Modificación química. Coste elevado. Requiere ensayos de toxicidad y un tiempo importante para desarrollar los diferentes derivados. Son ejemplos representativos de este método de obtención: etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ciclodextrina de almidón, lactitol.
- Molturado y/o tamizado. La compresibilidad puede verse afectada por cambios producidos en las partículas, por ejemplo en el valor de superficie específica (superficie total de las partículas pulverulentas). Fosfato dicálcico o α -lactosa monohidratada son ejemplos de materiales a los que la aplicación de adecuados procesos de molturación permite mejorar considerablemente sus propiedad de flujo y compresibilidad.
- Cristalización. Comporta una mejora del flujo del producto de partida. Requiere un control estricto de los polimorfos que se puedan formar, así como de las variables y puntos críticos del proceso preparativo. Ej. β -lactosa.
- Granulación/aglomeración. Aumenta el tamaño de partícula, con la consiguiente mejora de la fluidez. Ej. Lactitol, lactosa aglomerada (Tablettose®)

- Deshidratación (térmica o química). Dichos procesos incrementan las propiedades “binding” Ej. α -lactosa anhidra.
- “Spray drying”. Método difícilmente reproducible, que tiene que estar muy bien definido. La forma esférica así como una distribución de partícula homogénea proporcionan un excelente flujo. Ej. Spray dried lactosa.
- “Coprocessed”.¹ Es el método más estudiado y utilizado comercialmente para la preparación de excipientes para compresión directa. Consiste en la combinación de dos o más excipientes combinados en proporciones adecuadas, que se granulan para obtener un nuevo producto con unas mejores propiedades que los que proporcionan la mezcla física. Más adelante se explica con detalle este tipo de productos dado que constituyen el elemento sobre el que se estructura la parte experimental de la presente memoria.

Simplificando, estos excipientes con una funcionalidad mejorada se obtienen por el desarrollo de un nuevo excipiente de origen químico, por modificaciones de un material ya existente, o bien por nuevas combinaciones de materiales de diferente naturaleza (*Moreton, 1996*).

¹ El Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua , 22º ed. (www.rae.es) define el vocablo procesar en su acepción "tecnológica" como sigue:

"procesar": *Tecnol.* Someter a un proceso de transformación física, química o biológica.

Por otra parte el termino "coprocesar" no está admitido en dicha obra, y su empleo a nivel coloquial tiende a asignarle el sentido de "reutilización, manejo o recuperación" de desechos, subproductos o residuos industriales, (ver por ejemplo,

www.iarse.org/new_site/site/index.php?put=noticia_detalle&id_noticia=195

www.swisslatfin.ch/economia-0754.htm

www.holcim.com/MX/MEX/id/1610646855/mod/home/page/news.html

entre otras referencias), acepción que se aparta considerablemente de la que posee el concepto "coprocessed product".

Este último debe entenderse como concepto de compuesto integrada por varios componentes tratados a nivel tecnológico (ver pág. 34 de esta memoria); en concreto en el caso de excipientes para compresión directa, sometidos a un proceso de granulación por vía húmeda, con el fin de constituir un nuevo producto con propiedades bien diferenciadas respecto a la de sus componentes considerados independientemente o en estado de mezcla física.

Por todo lo anteriormente indicado y a efectos de evitar la utilización sistemática de la expresión entrecomillada anglosajona "coprocessed product", se propone en lo que sigue sustituirla por la expresión "excipientes tecnoprocesados" que a nuestro entender mantiene el significado considerado por la Real Academia de la Lengua para el vocablo "procesar" al que se adjunta el prefijo "tecno" para aludir al tipo de transformación al que se somete a los diferentes componentes durante la etapa de I+D del complejo resultante.

La estrategia más utilizada en las tres últimas décadas para el desarrollo de nuevos excipientes ha sido la de modificar excipientes ya existentes, tales como distintos tipos de almidón pregelatinizado, croscarmelosa, y crospovidona (*Shangraw et al., 1981; Shangraw, 1997*). Sin embargo, la funcionalidad de los materiales de partida se puede mejorar solamente hasta cierto punto debido a la gama limitada de modificaciones posibles.

A pesar estas modificaciones, no hay ningún excipiente simple (monocomponente) que reúna las características idóneas para la compresión directa, motivo por el cual se pensó en el estudio de mezclas de excipientes capaces de mejorar substancialmente las características de cada componente. El objetivo de utilizar mezclas físicas de excipientes para la obtención de un producto apto para la compresión directa es el de aprovechar las ventajas que presenta cada componente por separado e intentar superar al mismo tiempo las deficiencias del mismo (*Brittain, 1996*).

Estas nuevas combinaciones de excipientes parecen una opción interesante para mejorar la funcionalidad de los diferentes componentes considerados individualmente. El desarrollo de estas combinaciones es, no obstante, un proceso complejo en razón de que un excipiente puede interferir con la funcionalidad existente de otro. En la actualidad las mezclas más comúnmente utilizadas son las constituidas por celulosas y lactosas, debido a la compresibilidad y al buen flujo que presentan.

1.1.2.1.2. *Propiedades de los diluyentes para compresión directa*

El diluyente ideal para compresión directa debería tener las siguientes propiedades (*Sheth et al., 1980*):

1. elevada fluidez
2. elevada compresibilidad
3. fisiológicamente inerte
4. compatibilidad con todo tipo de principios activos
5. no sufrir cambios químicos ni físicos con el tiempo y ser estables en presencia de humedad, aire o calor.
6. elevado potencial de dilución
7. incoloros e insípidos

8. aceptar los colorantes de forma uniforme
9. coste relativamente bajo
10. buen gusto
11. no interferir con la biodisponibilidad de los principios activos
12. distribución del tamaño de partícula similar al de la mayoría de los principios activos.
13. capacidad de recompresión, sin pérdida de fluidez o de compresibilidad.
14. buen perfil presión-dureza.

La elección de los diluyentes para compresión directa es extremadamente crítica. Debe de tenerse en cuenta toda una serie de factores que atañen

- 1) a las propiedades intrínsecas de los polvos:
 - tamaño de partícula, similar a la del principio activo, para evitar la segregación durante la elaboración,
 - alta densidad aparente,
 - solubilidad,
 - forma,
- 2) a las características necesarias para la producción de formas compactadas:
 - buena fluidez,
 - adecuadas propiedades de compresión,
- 3) a diferentes factores que afectan a la estabilidad (humedad), costo, disponibilidad y aceptabilidad del preparado final.

También es muy importante que permitan garantizar la reproducibilidad entre lotes.

Así mismo en las últimas décadas se han desarrollado y perfeccionado en gran manera las máquinas de comprimir, hasta el punto de que hoy, es posible producir más de un millón de comprimidos por hora. Con todo, sigue siendo un reto el estudio con fines predictivos de las posibles correlaciones entre las propiedades físicas de los materiales sometidos a compresión, el proceso de compresión en si y la calidad (propiedades farmacotécnicas y biofarmacéuticas) de los comprimidos obtenidos (*Carlin, 2004*).

Las formulaciones para compresión directa son habitualmente mezclas de polvos integrados a por principios activos y diferentes excipientes; estos últimos con la misión de optimizar la liberación de la dosis de principio activo y su biodisponibilidad. De entre las numerosas propiedades de las partículas pulverulentas, su compresibilidad y sus propiedades reológicas son dos caracterizaciones esenciales para asegurar el éxito en el proceso de compresión (*Guerin et al., 1999*). Para obtener comprimidos de buena calidad, el fabricante debe controlar tanto las propiedades de flujo como la compresibilidad de la mezcla (principio activo, y excipientes) antes de comprimirla (*Freeman et al., 2006*).

1.1.2.1.2.1. Flujo y compresibilidad

En la tabla siguiente se enumeran los diferentes factores que pueden influenciar el flujo y la compactación de un polvo, propiedades muy importantes en los excipientes de compresión directa (*Britain, 1995*).

1. Pureza	14. Densidad real
2. Estructura cristalina	15. Densidad aparente
3. Energía de superficie	16. Contenido en humedad
4. Carga electrostática	17. Humedad
5. Propiedades de deformación elástica	18. Aire absorbido, agua, impurezas
6. Propiedades de deformación plástica	19. Densidad compactada
7. Fragilidad	20. Carga de consolidación
8. Propiedades viscoelásticas	21. Tiempo de consolidación
9. Densidad de partícula	22. Dirección de corte
10. Tamaño de partícula	23. Índice de corte
11. Distribución del tamaño de partícula	24. Características (forma, material, etc) del envase de almacenamiento
12. Área de superficie	25. Interacción pared/partícula
13. Forma de partícula	

Como puede apreciarse, se trata de una lista amplia que incluye propiedades físicas (tamaño, forma de la partícula,..) y mecánicas (propiedades viscoelásticas, de deformación plástica, de deformación elástica,..), así como efectos medioambientales (humedad, impurezas adsorbidas,..).

El conjunto de estos factores permiten la caracterización de los sistemas pulverulentos y granulares, empleando para ello diferentes metódicas de trabajo, de las que, en lo que sigue, se comentan los más relevantes.

1.1.2.1.2.2. Tamaño de partícula.

Es un concepto simple pero difícil de cuantificar. Existen diversos parámetros que permiten conocer el tamaño de partícula: diámetro de Feret, diámetro de Martin, diámetro de Stokes, etc..

Una disminución en el tamaño de partícula conlleva un incremento en el ángulo de reposo que a la vez sugiere que el coeficiente de fricción interparticular incrementa cuando disminuye el tamaño de partícula.

En general se observa que la velocidad de flujo se incrementa cuando el tamaño de partícula disminuye (en contraste con las observaciones del ángulo de reposo) hasta alcanzar un máximo; seguido por una disminución relativamente rápida del flujo en las partículas de menor tamaño. La disminución de la velocidad de flujo observado en partículas pequeñas se atribuye al incremento de la importancia de las fuerzas de tensión de la superficie, electrostáticas, y de Van der Waals (*Jones, 1966*), mientras que la disminución del flujo en partículas más grandes se atribuye, al menos en parte, a las limitaciones debidas al tamaño del orificio en relación al de las partículas.

El tamaño de partícula también influye en la compactibilidad. La resistencia a la rotura depende del número de uniones partícula-partícula, el cual está en función del tamaño de partícula y de las fuerzas interparticulares, de esta manera se puede predecir un incremento de la resistencia a la rotura con una disminución del tamaño de partícula (*Cheng, 1973*).

1.1.2.1.2.3. Forma de la partícula

En la literatura se encuentran descritas diversas maneras de determinar la forma de la partícula. (*Rees, 1977; Rupp, 1977*). El ángulo de reposo incrementa mientras que la velocidad de flujo a través de un orificio y la densidad aparente disminuyen cuando aumenta la angularidad.



Fig. 1.2. Ilustración de las diferentes formas de partícula

El ángulo de reposo aumenta mientras que la velocidad de flujo a través de un orificio y la densidad aparente disminuyen cuanto mayor es la angularidad media de las partículas pulverulentas o granulares.

Al igual que el tamaño de partícula, la forma también tiene influencia en los valores de las propiedades de compactación de los materiales sólidos. En este sentido, en (*Ridgway et al., 1970*) se estudia como afecta el tamaño de partícula al llenado de la matriz y se observa que los materiales más angulares presentan mayor dispersión de pesos.

1.1.2.1.2.4. Deformación elástica

En general los materiales inicialmente se deforman elásticamente; es decir, cualquier posible cambio en la forma de las partículas causado por la aplicación de presión es completamente reversible; el material recobra su forma original con la desaparición de la causa que provocó la deformación.

1.1.2.1.2.5. Deformación plástica

La deformación plástica es el cambio permanente en la forma debido a una presión aplicada. Esta deformación es importante porque permite a los excipientes y a los principios activos establecer grandes áreas de contacto interparticulares durante la compactación que podrán mantenerse tras la descompresión.

A diferencia de la deformación elástica, la deformación plástica no puede predecirse de forma precisa a través de las propiedades atómicas o moleculares, dado que viene determinada por la presencia de diferentes defectos o dislocaciones en la estructura cristalina que, a su vez están influenciadas por el tamaño de la partícula, la velocidad de cristalización, la presencia de impurezas, entre otros factores.

1.1.2.1.2.6. Fragmentación

Además de la deformación plástica, los materiales pueden romperse por fragmentación dúctil o quebradiza (entendiendo por "fragmentación" la separación de un cuerpo en dos o más partes). La fragmentación quebradiza tiene lugar por la rápida propagación de una grieta por todo el material. A la inversa, la fragmentación dúctil se caracteriza por una fractura seguida de una deformación plástica (véase Fig. 1.3).

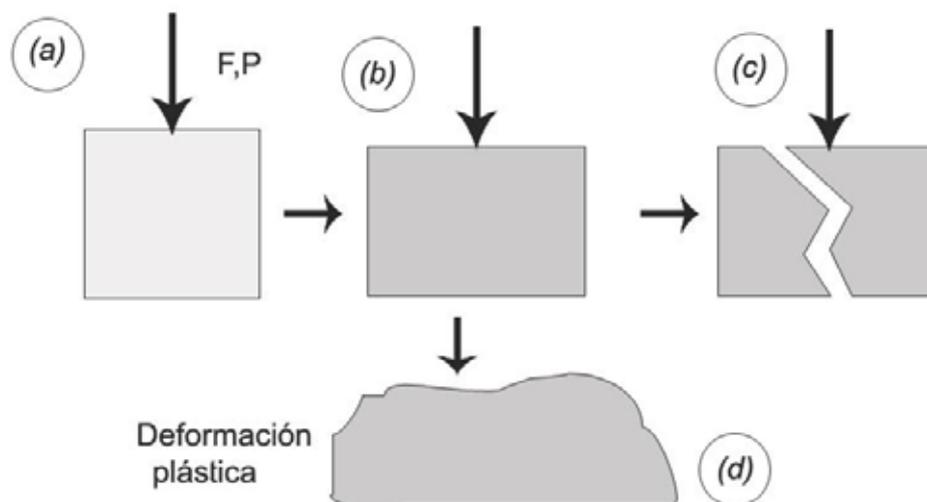


Fig. 1.3. Ilustración de las diferentes formas de partícula

- a) sólido sometido a una fuerza
- b) Deformación elástica del sólido; si la presión continua
- c) o d) se supera el límite elástico del sólido y aparece bien la deformación plástica c) o bien la fragmentación d)

El comportamiento puede ser mixto, dado que en las mezclas que se comprimen en el ámbito de la elaboración de formas farmacéuticas (principio activo y excipientes), algunas pueden sufrir deformación por fragmentación y otras, deformación plástica.

1.1.2.1.2.7. Compresibilidad

La compresibilidad de una partícula se define como la capacidad de un material en polvo para compactarse de forma permanente constituyendo un comprimido de dureza especificada (*Leuenberger, 1982*).

El proceso de la compresión se puede definir como aquel por el cual un material en forma de polvo o granulado, da lugar, mediante compactación y consolidación, a una forma robusta y sólida denominada comprimido (*Parera et al., 1977*). Consiste en que un determinado volumen situado en la cavidad de una matriz se comprime entre dos punzones (superior e inferior) con objeto de consolidar el material, que se expulsa de la matriz en forma de compacto o comprimido.

Desde otro punto de vista, la compresión se puede definir como la transformación de la energía desarrollada por la máquina de comprimir en energía acumulada en el comprimido. Esta provoca y mantiene unas fuerzas de unión entre las diferentes partículas que confieren a los comprimidos unas características específicas (*Parera et al., 1973; del Pozo, 1973*).

Cuando un polvo o granulado se comprime, el proceso de compactación puede dividirse en las siguientes etapas (*Jivraj et al, 2000; Le Hir, 1995a*).

- Reordenación. Las partículas se mueven en el interior de la cavidad de la matriz de forma a ocupar los espacios vacíos que existen entre partículas. Las partículas fluyen unas con respecto a las otras; las más finas penetran en los huecos presentes en la superficie de las partículas de mayor tamaño, con lo que se incrementa la densidad

aparente del polvo. Las partículas esféricas experimentan menos reordenación que las partículas de superficie más rugosa y formas más irregulares.

- Deformación. Cuando se aplica un determinado valor de fuerza sobre el polvo y las partículas ya no pueden reordenarse, el material empieza a deformarse elásticamente (cambia de forma). En esta etapa, cualquier cambio en la forma causado por la aplicación de una fuerza es completamente reversible, y el material volverá a su forma original si desaparece la fuerza aplicada.

- Compactación. Cuando se excede el límite elástico del material, éste se deforma, bien de forma plástica o por fragmentación. Pueden darse cualquiera de los dos mecanismos en función de las características intrínsecas del material, de la velocidad de compactación, de la presión de compactación y del tamaño de partícula. La deformación plástica ayudará a la unión interparticular porque incrementa el área de contacto entre partículas; por su parte, la fragmentación produce la aparición de nuevas superficies de contacto que también favorecen una fuerte unión.

- Relajación. Una vez la fuerza de compresión desaparece (durante la retirada del punzón y la eyección del compacto de la cavidad de la matriz), el comprimido puede experimentar fenómenos de relajación (*Okutgen et al., 1991*). Si las fuerzas elásticas superan la resistencia a la tensión, no se logra la integridad del comprimido.

Durante el proceso de compresión de un polvo o granulado, se desarrollan un conjunto de fuerzas, que provocan la aparición de otras que, a su vez permiten la unión entre las diferentes partículas que integran el comprimido (*Faulí et al., 1973b; Lerck et al., 1984*) (ver Fig. 1.4)

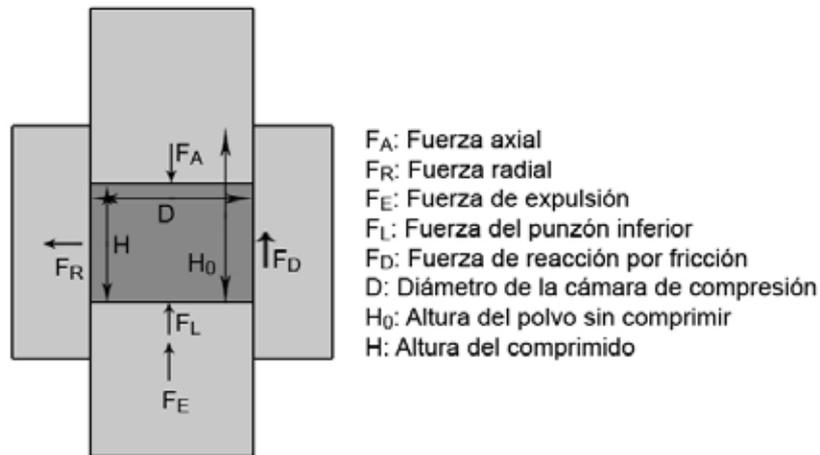


Fig. 1.4. Fuerzas y parámetros de la formulación a considerar en el proceso de compresión

En la compresión, la fuerza ejercida por el punzón superior F_A y responsable única en procesos realizados con máquinas excéntricas de los procesos de deformación de la masa sometida a compresión (fuerza “activa” comunicada al sistema) equivale a la suma de la fuerza transmitida al punzón inferior F_L más la fuerza de reacción F_D a nivel de la pared de la matriz, como consecuencia de la fricción.

En una máquina de comprimir excéntrica el proceso de la compresión presenta las siguientes etapas:

- Tiempo de consolidación: tiempo necesario para conseguir la máxima fuerza.
- “Dwell time”: tiempo de aplicación de la fuerza máxima.
- Tiempo de contacto: tiempo de compresión y descompresión, excluyendo el tiempo de eyección
- Tiempo de eyección: duración de la eyección
- Tiempo residual: tiempo durante el cual el compacto ya formado está dentro de la matriz.

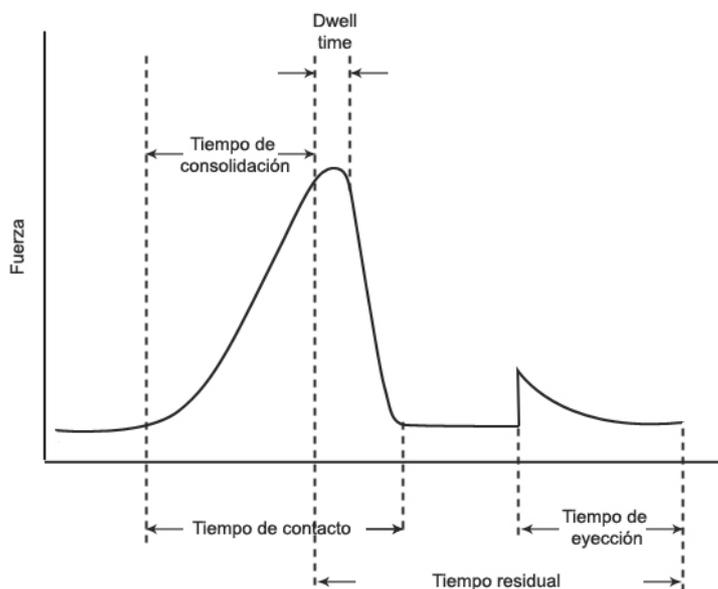


Fig. 1.5. Etapas en el proceso de la compresión en función del tiempo

A fin de poder estudiar sistemáticamente y en base a criterios científicos los procesos que rigen la compresión de los materiales farmacéuticos, resulta imprescindible poder determinar las variaciones de las fuerzas aplicadas que recibe el material a lo largo del ciclo de compresión.

1.1.2.1.2.7.1. Instrumentación de máquinas de comprimir

En este sentido, a principios de los años 50, Higuchi y col. desarrollaron la primera máquina de comprimir instrumentada basada en el principio de que la fuerza ejercida por punzón es proporcional a la fuerza transmitida a otras partes de la máquina.

La instrumentación de la máquina de comprimir es diferente en función de lo que se quiere estudiar, si bien, el elemento base utilizado es el transductor, dispositivo que convierte de forma proporcional la energía física en otra de otro tipo más fácil de medir como lo es una señal eléctrica. El transductor se acopla a un sistema de lectura que amplifica y analiza la señal emitida. De esta manera será posible el estudio conjunto de fuerzas que se desarrollan durante la compresión, y el comportamiento frente a estas de las diferentes sustancias a comprimir (Marshall, 1983; Artalejo et al., 1987; Fauli et al., 1973b; Monedero et al., 1997).

Para concluir que, la instrumentación de las máquinas de comprimir ha permitido desarrollar una disciplina como es la “física de la compresión” que nos permitirá estudiar y conocer el comportamiento que, en cuanto a de deformación de las partículas pulverulentas sucede en el producto sometido a compresión.

La preformulación, término general con el que se conoce el conjunto de procesos utilizados para optimizar la forma farmacéutica de dosificación a través de la determinación y definición de las propiedades físicas (tamaño y forma de partícula, densidad, estructura cristalina, etc) y químicas de los materiales utilizados, es una etapa fundamental en el desarrollo de una nueva formulación. Las posibles interacciones físicas entre los diferentes componentes de una formulación también deben de tenerse en cuenta. Por lo tanto será, sin duda, importante el estudio del comportamiento de los productos utilizados en el proceso de la compresión.

Desde sus inicios, la instrumentación de las máquinas de comprimir ha evolucionado de forma importante por la necesidad de responder a las preguntas de los galénicos tales como ¿cuál es la fuerza necesaria en el proceso de la compresión?, ¿cómo varían las propiedades de los productos durante la compresión?, ¿cuál es la proporción de lubricante necesaria?, ... entre otras cuestiones.

En la Fig. 1.6 se muestra una curva típica de fuerza-tiempo para los punzones superior e inferior de una máquina de comprimir excéntrica.

El segmento AB del punzón superior representa el descenso del punzón, y tiene lugar la reordenación de las partículas, deformación en los puntos de contacto, fragmentación, y/o deformación y/o unión.

En el punto B ocurre la consolidación del comprimido. A continuación el punzón superior asciende, y en el segmento BC ocurre la descompresión. La caída por debajo de la línea base es una medida de la fuerza necesaria para que el punzón superior salga de la matriz. El segmento CD se corresponde con la etapa en la que el punzón inferior asciende y expulsa el comprimido de la matriz, la fuerza cae por debajo de la línea base, midiendo la fuerza de eyección.

El segmento EF del punzón inferior se corresponde como la fuerza transmitida por el punzón superior al punzón inferior estacionario. El segmento FG es la medida de la fuerza ejercida por el comprimido en la pared de la matriz.

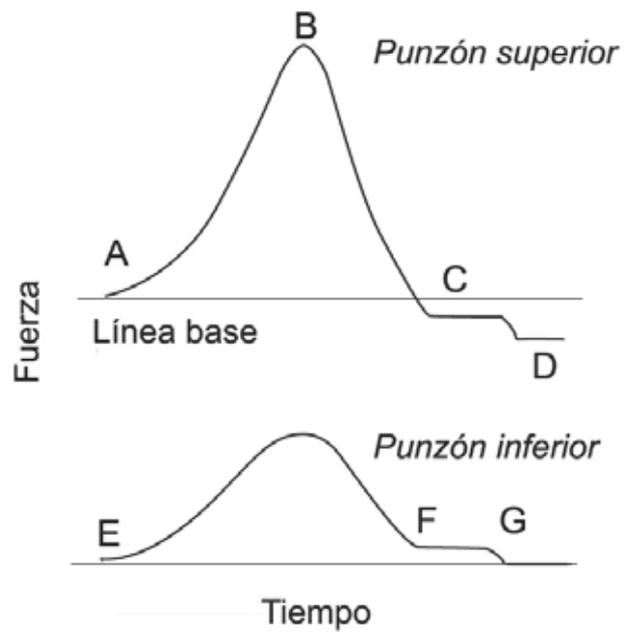


Fig. 1.6. Curva típica de fuerza-tiempo para los punzones superior e inferior de una máquina de comprimir excéntrica.

Higuchi a través de galgas pudo observar la fuerza detectada por el punzón superior, inferior y matriz durante el ciclo de compresión. El perfil de este ciclo se muestra en la Fig. 1.7.

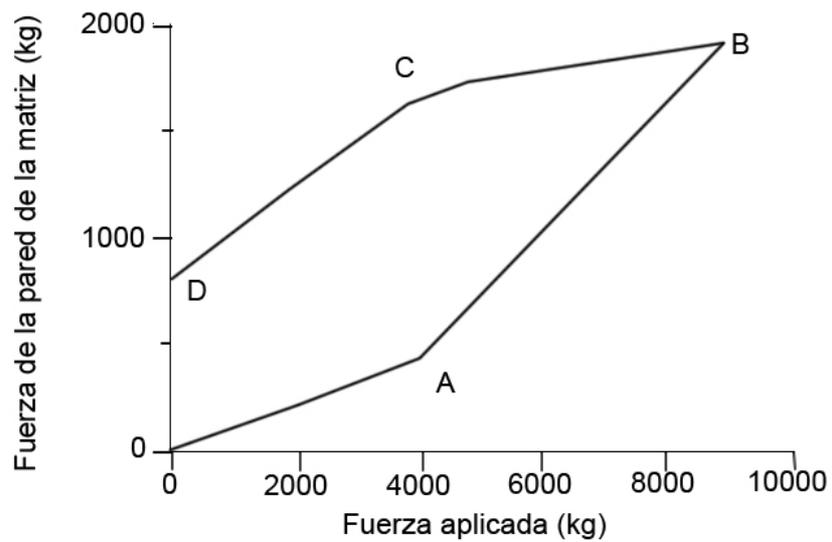


Fig. 1.7. Ciclo de compresión

A: corresponde al límite de deformación elástica del material sometido a compresión.

B: donde la presión del punzón superior cambia de signo y corresponde al dwell time.

C: punto a partir del que el punzón deja de ejercer presión y el comprimido se expande.

La razón de la presión detectada entre B y C es que el comprimido se expande con mayor velocidad que la asumida por el punzón en su desplazamiento de retorno a su posición inicial.

El ciclo termina en el punto D y la ordenada OD en este punto es la fuerza residual de la pared de la matriz.

El proceso de compresión también se ha descrito en términos de volumen relativo (relación del volumen de la masa comprimida respecto al volumen de la masa inicial) y fuerza aplicada.

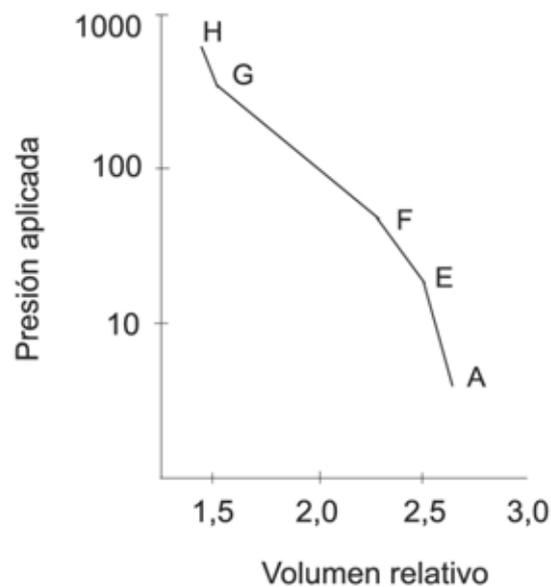


Fig. 1.8. Ciclo de compresión

En la fase de la reordenación, las partículas evolucionan hacia una reorganización en la cual éstas permanecen inmóviles y el número de puntos de contacto interparticulares se incrementa. La disminución del volumen relativo de la masa de preparado situada en la matriz se representa en el segmento AE de la Fig. 1.8.

El incremento subsiguiente de la presión, permite que se formen uniones temporales entre partículas (segmento EF).

El segmento FG representa la deformación plástica y/o fragmentación, y el segmento GH indica el valor límite a presiones más altas de consolidación y unión de un sólido.

Los distintos estadios que se suceden en la compresión también pueden explicarse mediante modelos matemáticos. La mayoría de éstos se fundamentan en el estudio de la presión aplicada durante la compresión y las consiguientes modificaciones de volumen que se producen en la mezcla a comprimir.

De entre los distintos modelos, el de uso más generalizado y que permite obtener una mayor información acerca de los procesos básicos implicados en la formación de comprimidos, es el modelo de Heckel.

Para el proceso de compresión, *Heckel (1961)* propuso la siguiente ecuación:

$$\ln \frac{V}{V - V_{\infty}} = kP + \frac{V_0}{V_0 - V_{\infty}}$$

En la cual V es el volumen del producto sometido a compresión a la presión P , V_0 es el volumen original del volumen incluyendo los espacios vacíos (espacios interparticulares y poros), k es una constante relacionada con el polvo, y V_{∞} es el volumen del sólido.

Esta ecuación puede reescribirse en términos de densidad relativa, (cociente entre la densidad aparente del comprimido y la densidad real del polvo, ρ_{rel}),

$$\log \frac{1}{1 - \rho_{rel}} = \frac{KP}{2,303} + A$$

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

Donde: D es la densidad relativa de un polvo problema, compactado a una presión P
 K es una constante, es una medida de la plasticidad del material comprimido

A es una constante relacionada con el llenado de la matriz y la reorganización de las partículas antes de la deformación y unión en partículas discretas (*Paronen et al., 1996*).

La representación de Heckel permite la interpretación de los mecanismos de unión interparticulares en un proceso de compresión. Asimila la compresión a un proceso cinético de orden uno, donde los poros del lecho del polvo y la presión aplicada sobre éste equivalen a la concentración de reactivo y al tiempo, respectivamente.

La importancia de de la ecuación radica en la posibilidad de establecer el mecanismo de deformación predominante para un determinado material. Así, la obtención de trazados rectilíneos en la representación de Heckel, indica que el comprimido se forma, prácticamente, por deformación plástica. Cuando a presiones bajas, se obtienen tramos curvos, es indicativo de fragmentación particular.

En base al comportamiento de los distintos materiales frente a la compresión y tomando el modelo de Heckel, pueden obtenerse tres tipos de representación indicativos de diferentes tipos de conducta.

- A. Gráficas de trazado rectilíneo en las que predomina fundamentalmente el fenómeno de deformación plástica. En el comportamiento de este tipo de productos influye considerablemente la distribución de tamaño y forma de las partículas.
- B. Gráficas que presentan un cambio importante en los valores de su pendiente a partir de una zona o punto concreto de su trazado. Corresponden a productos en los que se producen importantes fragmentaciones de las partículas a presiones bajas, siguiendo a continuación un comportamiento plástico. Este tipo de trazados es independiente de la densidad aparente inicial del preparado.

Gráficas correspondientes a productos en los que la presión media de deformación es baja, y en consecuencia también a bajas presiones se produce una reordenación de las partículas (obsérvese en el gráfico C de la Fig. 1.9) que el trazado de la segunda parte del gráfico es prácticamente horizontal lo que indica que a pesar de incrementar la presión, no aparecen cambios sustanciales en los valores de porosidad).

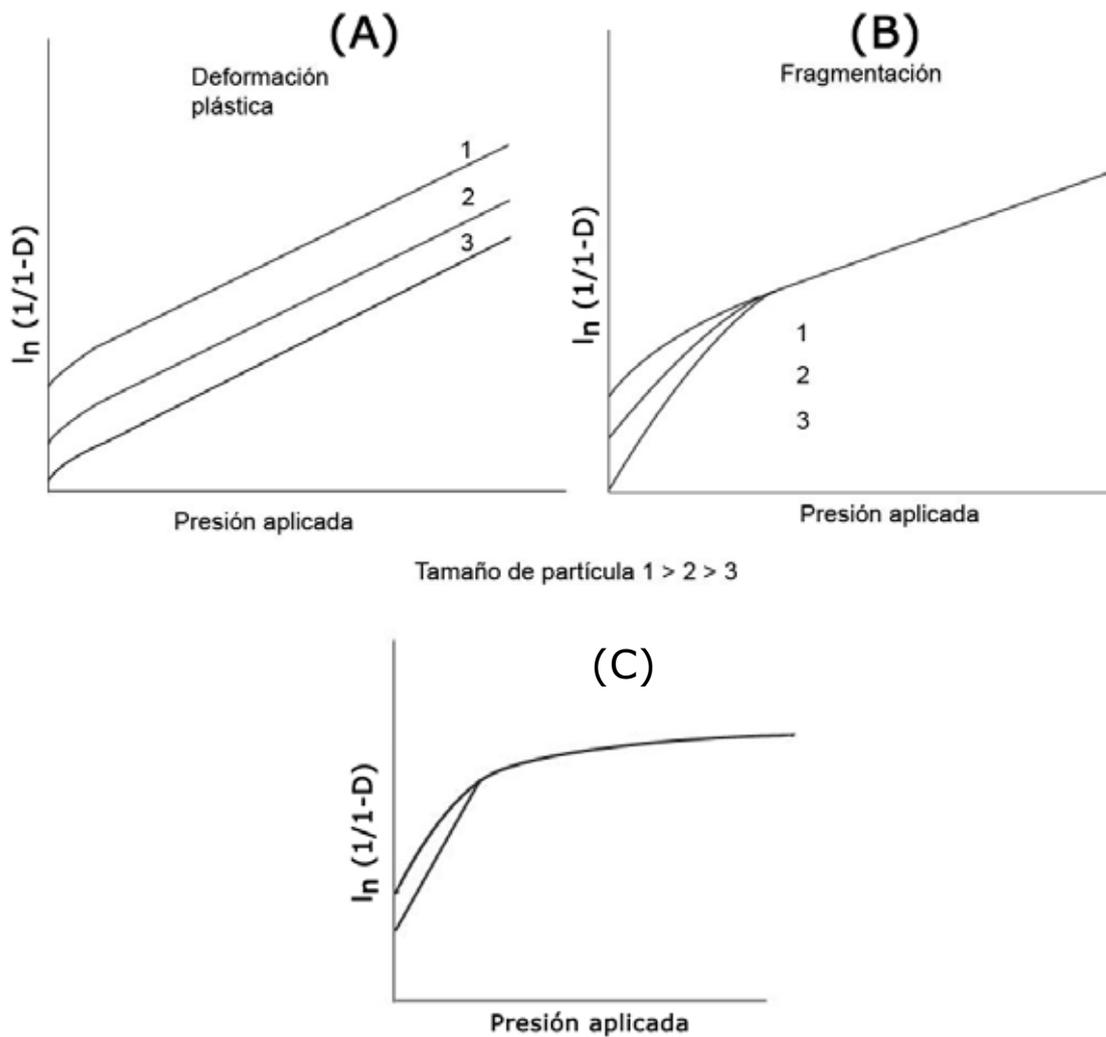


Fig. 1.9. Representación de Heckel y tipos de gráficas

1.1.2.1.2.8. Fluidez

Los diluyentes utilizados en compresión directa deben fluir libremente (Gohel, 2007), ya que una adecuada velocidad de flujo resulta crucial en el proceso de fabricación de formas farmacéuticas sólidas unidosis (Schüssele et al., 2003) a fin de poder garantizar la uniformidad de dosis de las diferentes unidades.

La predicción de las características del flujo de los polvos durante la elaboración de comprimidos es especialmente importante, lo que implica conocer el comportamiento de flujo en términos de (McGee, 2007):

- como se desliza el material en una superficie de contacto como la pared de la tolva o en la mezcla.
- como se comporta el polvo cuando se almacena
- como varia la densidad aparente bajo compactación.

Una definición simple de fluidez de un polvo es la aptitud de éste para fluir. Su vital importancia en la producción de formas farmacéuticas está bien documentada en la literatura (*Staniforth, 2002*), si bien es una propiedad difícil de cuantificar (*McCormick, 2005*).

Por esta definición, la fluidez se entiende a veces como una característica unidimensional del polvo, a través de la cual los polvos se pueden clasificar en una escala móvil que va desde “flujo libre” hasta “no flujo”.

De hecho la fluidez no es una propiedad inherente de todos los materiales, sino que es el resultado de la combinación de las propiedades físicas del material que afectan al flujo y a los equipos utilizados para manipular, almacenar o procesar el material; es decir, el material puede presentar un buen flujo en una tolva pero tener un flujo inadecuado en otra.

Una definición más exacta de fluidez de un polvo: la habilidad del polvo para fluir de una manera deseada en una pieza específica del equipo, con esta definición, el término flujo libre deja de tener sentido a menos que se especifique el material específico utilizado (*Prescott et al., 2000*).

Los datos experimentales de propiedades de flujo hacen referencia estrictamente al polvo. Los términos “flujo del polvo” y “propiedades del flujo del polvo” no deberían usarse indistintamente. El flujo del polvo es una observación y debería referirse a cómo fluiría (o ha fluido) a partir de una determinada pieza del equipo (tolva, etc), en cambio las propiedades de flujo de un polvo deberían referirse a los resultados que se obtienen de los test experimentales diseñados a tal objeto.

A fin de garantizar un rápido y homogéneo llenado de las matrices, y en consecuencia una homogeneidad de dosis, las máquinas de comprimir rotatorias de alta velocidad utilizadas actualmente requieren unas adecuadas características de flujo de los materiales que procesan (*Smewing, 2002*).

Los factores que influyen en el flujo son múltiples -densidad, porosidad, estructura atómica, forma, tamaño de la partícula y distribución granulométrica, humedad, composición química, energía en la superficie entre otros factores (*Li et al., 2004; Lindberg et al., 2002*).

En respuesta a esta complejidad, se han desarrollado diferentes métodos para determinar las propiedades de flujo de un polvo, aunque actualmente no existe ningún modelo matemático universal para predecir el comportamiento del flujo del polvo en cada situación (en la mezcla, durante el proceso de compresión, durante el almacenamiento, etc).

En general, un método para determinar las propiedades de flujo de un polvo debe ser práctico, reproducible, sensible y capaz de proporcionar los resultados pertinentes.

Asimismo, es importante destacar que es necesario más de un método para caracterizar de forma eficaz las diferentes propiedades relacionadas con el flujo de los polvos, siendo una buena estrategia la de utilizar un conjunto de métodos estandarizados para caracterizar los diferentes aspectos de la reología del producto, en función de las necesidades de la aplicación farmacéutica concreta en cada caso (*Ph Eur, 2005*).

1.1.2.1.2.8.1. Ángulo de reposo.

Se utiliza en diversas ramas de la ciencia para caracterizar las propiedades de flujo de los sólidos. La determinación del ángulo de reposo de un polvo nos da una idea de la cohesión del mismo y por tanto, indirectamente, de sus propiedades de flujo.

Se define como el ángulo sólido constante que forma, respecto a una base horizontal, una pila de polvo de forma cónica que se obtiene por diversos métodos. El cono formado pone de manifiesto la oposición entre la fuerza de gravedad y las fuerzas interparticulares de la materia objeto de ensayo.

Existen diferentes métodos para determinar el ángulo de reposo, de manera que las medidas del mismo dependen del método empleado. A pesar de ello, el ángulo de reposo continúa utilizándose en la industria farmacéutica.

Nelson (1955) fue de los primeros autores en utilizar determinaciones del ángulo de reposo para analizar las propiedades de flujo de materiales utilizados en la industria farmacéutica; estudió en concreto la influencia del tamaño de partícula, niveles de lubricante y porcentaje de finos en el flujo de granulados de sulfatiazol.

Train (1958) evaluó diferentes métodos de determinación del ángulo de reposo y concluyó que era en realidad una medida de la fricción interparticular o de la resistencia al movimiento entre partículas. También concluyó que los resultados eran dependientes del método utilizado.

1.1.2.1.2.8.2. Índice de compresibilidad o Índice de Hausner.

El índice de compresibilidad o de su homólogo índice de Hausner, es un método simple y rápido para predecir las propiedades de flujo de un polvo (*Wallace et al., 1983*). Carr propuso su utilización como una medida indirecta de la densidad aparente, forma y tamaño, área de superficie, contenido en humedad, y cohesividad de los materiales ya que todos estos parámetros pueden influenciar el índice de compresibilidad observado. (*Carr, 1965a, 1965b; York, 1992*)

Aunque existen variantes, la base del método utilizada para determinar ambos índices consiste en medir el volumen aparente no sedimentado V_0 (volumen inicial), hasta un V_f (volumen final) obtenido al provocar la sedimentación del polvo hasta la obtención de un volumen constante.

El índice de compresibilidad y el índice de Hausner se definen con las siguientes expresiones:

$$\text{Índice de compresibilidad} = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \times 100$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{V_0}{V_f}$$

1.1.2.1.2.8.3. *Velocidad de de deslizamiento (flujo a través de un orificio)*

La velocidad de deslizamiento de un material depende numerosos factores, algunos relacionados con las partículas y otros al procedimiento utilizado.

Es un ensayo destinado a determinar, en condiciones previamente definidas, la capacidad de los sólidos divididos (polvos, granulados) a deslizarse verticalmente.

La velocidad de deslizamiento a través de un orificio normalmente se expresa en términos de masa deslizada por unidad de tiempo a partir de un determinado tipo de recipiente (botella cilíndrica, embudo, tolva).

Existen diversos factores que pueden influir en las determinaciones como son el diámetro y la forma del orificio, la naturaleza del material del recipiente (metálico, vidrio, plástico, etc.

Gold y sus colaboradores propusieron monitorizar la velocidad de flujo de un material a través de un orificio como la mejor determinación de la fluidez de un polvo (*Gold et al., 1966, 1968*).

De particular importancia es la utilidad de monitorizar el flujo de forma continua, ya que se han observado flujos pulsátiles incluso en materiales de flujo libre. Dahlinder y colaboradores concluyeron que la velocidad de deslizamiento sólo es útil con materiales de flujo libre (*Dahlinder et al., 1982*).

1.1.2.1.2.8.4. *Métodos de célula de cizalla*

Se han desarrollado diversos dispositivos y métodos de ensayos por cizalla, que permiten una evaluación más completa y precisa de las propiedades de flujo de los polvos.



Fig. 1.10. Células de cizalla

Permite la determinación de múltiples parámetros, como son los criterios de plasticidad, el ángulo de fricción interno, el límite elástico en un lugar no cerrado, la resistencia a la tracción así como una serie de parámetros derivados como el coeficiente de flujo y otros indicadores de la aptitud a fluir.

En la actualidad se dispone de una amplia variedad de células de cizalla, si bien con todas ellas se persigue el objetivo de establecer una relación entre la fuerza normal aplicada sobre el lecho del sólido y la fuerza tangencial necesaria para provocar su rotura en un plano de cizalla bien definido.

Para interpretar esta relación se han propuesto diversas ecuaciones empíricas. Entre ellas, la ecuación de Warren-Spring (*Nedderman, 1978*) permite estimar un parámetro, denominado índice de cizalla, que toma valores comprendidos entre 1 y 2.

$$\left(\frac{\tau}{C}\right)^n = \frac{\sigma}{T} + 1$$

Sin embargo la aproximación más general es la desarrollada por Jenike

Jenike (1964) desarrolló un test y una metodología de cizalla de polvos que permite una valoración de las propiedades de flujo como función de carga de consolidación así como las interacciones entre el polvo y el material de la tolva.

El procedimiento experimental es el siguiente: se forma una capa delgada de polvo entre una superficie áspera inferior y una superficie igualmente áspera superior. La capa de polvo después es conducida a un estado uniforme de consolidación por la aplicación de una carga de consolidación en el lecho del polvo por la adición de pesos en la superficie superior

movible, la aplicación de una fuerza de cizalla en el lecho del polvo tirando de la superficie superior movible, la monitorización de la fuerza aplicada al polvo antes que se inicie la cizalla, y el retorno rápido de la fuerza de cizalla.

En general se obtiene un campo de esfuerzo que relaciona la fuerza de cizalla del lecho del polvo con la carga de consolidación y la carga reducida.

La descomposición de fuerzas a través de los círculos de Mohr, permite estimar el factor de flujo ϕ , de forma más general, obtener la función de flujo del material a partir de la cual es posible delimitar las condiciones que se deben dar para que ésta fluya.

Las determinaciones con células de cizalla en general, requieren un tiempo mayor, pero ofrecen un control más experimental que otros métodos. El nivel de consolidación está bien controlado, la localización del plano de cizalla se define de forma precisa, y la velocidad y fuerzas causantes de la cizalla también se controlan. El control de estos factores permite una valoración directa de estos parámetros individuales y también conducen a la obtención de unos resultados más reproducibles y consistentes.

En la actualidad se dispone de una amplia variedad de células de cizalla, si bien con todas ellas se persigue el objetivo de establecer una relación entre la fuerza normal aplicada sobre el lecho del sólido y la fuerza tangencial necesaria para provocar su rotura en un plano de cizalla bien definido.

2. EXCIPIENTES TECNOPROCESADOS

2.1. Introducción

En los últimos años el desarrollo de excipientes se ha dirigido a la obtención de excipientes de cuerpo único (combinación de excipientes a nivel de subpartícula, denominados “coprocessed product” en la literatura anglosajona y diseñados con la técnica conocida como ingeniería de partícula (*Moreton, 1996*).

La aparición de los excipientes tecnoprocados responde a la actual tendencia en el ámbito de la fabricación de comprimidos; a nivel industrial se tiende al empleo de la técnica de compresión directa en razón de las ventajas de tipo material y económico que esta reporta (menor número de operaciones, etc., véase Fig. 1.1) y la utilización para ello de máquinas de comprimir de alta velocidad. Estos dos hechos han incrementado la demanda de la funcionalidad de los excipientes en términos de compresión y propiedades de flujo.

2.2. "Particle engineering"

Concepto muy amplio que implica la manipulación de parámetros que atañen a la partícula como la forma, el tamaño, la distribución del tamaño y cambios menores simultáneos que ocurren a nivel molecular. Todos estos parámetros se traducen en cambios en la densidad como son las propiedades de flujo, compresibilidad, y sensibilidad a la humedad (*Nachaegari et al., 2004*).

Las sustancias sólidas se caracterizan en su estado sólido por tres niveles: nivel molecular, particular y lote. Estos tres niveles están estrechamente relacionados entre sí, ya que cambios en uno de los niveles se reflejan necesaria ente en los demás.

El nivel molecular comprende la colocación molecular en la estructura cristalina e incluye fenómenos como el estado polimorfo, pseudopolimorfo, y amorfo. El nivel particular consta de propiedades de partícula individuales como son la forma, el tamaño, el área de la superficie, y la porosidad. Por último el nivel "lote" se compone de un conjunto ya importante de partículas que pueden incluso en ocasiones interaccionar entre ellas y matizar toda una serie de propiedades

finales del producto entre las cuales fluidez, compresibilidad y potencial de dilución resultan críticas en el rendimiento de los excipientes.

Numerosas propiedades fundamentales del estado sólido como son morfología, tamaño de partícula, forma, superficie específica, porosidad, y densidad influyen en la funcionalidad de los excipientes, dado que pueden modificar parámetros tales como fluidez, compactabilidad, y potenciales de dilución, de disgregación y de lubricación de los mismos. Por lo tanto el diseño de un nuevo excipiente debe comenzar con un diseño de partícula que satisfaga las funciones deseadas (*Reimerdes et al., 1992*).

Tratar un único excipiente con la técnica de ingeniería de partícula proporciona sólo una mejora limitada de la funcionalidad de los mismos. La técnica de tecnoprocesado o ingeniería de partícula de dos o más excipientes permite una plataforma más amplia en la manipulación de la funcionalidad de los excipientes.

Durante el proceso de obtención de un excipiente tecnoprocesado se consigue la incorporación de un excipiente en la estructura de la partícula de otro excipiente, es decir, son mezclas físicas de dos o más sustancias pero mezclados a nivel de partícula (*Reimerdes, 1993*).

2.3. Definición

Excipiente que se obtiene por la mezcla de dos o más excipientes con características diferentes a través de un proceso apropiado, con el objetivo de proporcionar mejoras de funcionalidad así como de enmascarar las propiedades no deseadas de cada uno de los diferentes componentes considerados de forma individual (*Gohel, 2005*).

Por ejemplo, una sustancia utilizada como diluyente con unas escasas propiedades de disgregación, puede tecnoprocesarse con otro excipiente con una elevada porosidad y buenas propiedades de humectación porque estos atributos incrementarán la entrada de agua, y en consecuencia ayudaran en la disgregación de los comprimidos.

2.3.1. Excipientes de alta funcionalidad

Los excipientes tecnoprocesados se agrupan dentro de los denominados "excipientes de alta funcionalidad", lo que implica conocer el significado real del concepto "funcionalidad".

Por supuesto, todos los excipientes cumplen una función o propósito; de otra manera no se incluirían en las formulaciones. En la actualidad, sin embargo, la funcionalidad de un excipiente se refiere a la contribución de éste en la elaboración, liberación, identidad y forma de dosificación. La funcionalidad actual depende no sólo de las propiedades intrínsecas del excipiente, sino también de los detalles o pormenores del proceso de la formulación y de la aplicación. La complicación es que la funcionalidad va más allá del excipiente. No se puede garantizar la funcionalidad de forma aislada.

Los excipientes de alta funcionalidad se definen en base a los siguientes criterios:

- Multifuncionalidad, es decir, no realizan una única función en los compactos que los integran. Los excipientes de alta funcionalidad combinan dos o más funciones habitualmente proporcionadas por ingredientes únicos como diluyentes, lubricantes, antiadherentes, lubricantes o disgregantes.
- La multifuncionalidad deberá manifestarse de forma homogénea incluso en lotes de gran tamaño, independientemente de la proporción de fármaco que incorporen, y a pesar de que ésta sea elevada.
- El procesado de formulaciones realizadas con este tipo de excipientes debe ser simple y de rápida realización de acuerdo con las especificaciones que caracterizan a la tecnología de fabricación de comprimidos por compresión directa; todo ello redundará en un mayor rendimiento efectivo de la fabricación.

A modo de resumen, el excipiente multifuncional proporciona diversas funciones a las formulaciones que los integran, utilizando para ello un reducido número de ingredientes, lo que simplifica la forma de dosificación final y el proceso de elaboración de la misma.

Estos excipientes no deben confundirse con los denominados "excipientes críticos", materiales inertes que pueden afectar a las características de estabilidad y calidad del fármaco (*US FDA*,

2002). Los modificadores de pH, los conservantes en preparados parenterales, agentes humectantes para principios activos hidrófobos, antioxidantes para principios activos que se degradan en presencia de aire, serían ejemplos de excipientes críticos (*Bansal et al., 2005*).

2.3.2. Utilización de los excipientes tecnoprocesados

La industria alimentaria ha sido la pionera en la utilización de la técnica del tecnoprocesado para mejorar características de estabilidad, solubilidad y aumentar las propiedades gelificantes de algunos de sus excipientes como el glucomanano, y el galactomanano (*Modliszewski et al., 1996*). En la industria farmacéutica el tecnoprocesado de los excipientes puede datarse a finales de los años 80 con la introducción en el mercado de celulosa microcristalina y calcio carbonato tecnoprocesados (*Dev et al., 1988*) seguido de la aparición del Cellactose® en 1990, una combinación de celulosa y lactosa.

El éxito de este tipo de excipientes parece asegurado en razón de su aportación a la mejora y simplificación eficaz de formulaciones nutricionales y farmacéuticas (*BioInnovators, 2003; Tableting Binder Improves Production, 2001*)

2.3.3. Proceso de desarrollo

El proceso seguido en el desarrollo de un excipiente tecnoprocesado consta de las siguientes etapas:

- Identificación de grupos de excipientes a tecnoprocesar a través de un estudio detallado de las características y requerimientos de funcionalidad del material.
- Selección de la proporción de los diferentes componentes.
- Determinación del tamaño de partícula para el tecnoprocesado. Esta etapa es importante cuando alguno de los componentes es tecnoprocesado en una fase dispersa.
- Selección del proceso
- Optimización del proceso

2.3.4. Características de los excipientes tecnoprocesados

La técnica de tecnoprocesado es una herramienta útil en la modificación de las propiedades fisicomecánicas de los materiales que determinan su comportamiento frente a la compresión y a la fluidez. Como ya se ha descrito anteriormente, los materiales pueden clasificarse en virtud de la respuesta a una fuerza aplicada en elásticos, plásticos o por fragmentación.

Los materiales farmacéuticos presentan los tres tipos de comportamiento a la vez, siendo uno de ellos el predominante. En su mayoría los productos tecnoprocesados son el resultado de combinar un material con un comportamiento plástico y otro material con un comportamiento por fragmentación. Estas combinaciones pueden ayudar a mejorar su funcionalidad como el comportamiento en la compactación, propiedades de flujo, sensibilidad a la humedad, sensibilidad al lubricante.

2.3.4.1. Ausencia de modificación química

El primer atributo asociado con estos excipientes es que no existe un cambio químico durante el tecnoprocesado, y todos los cambios reflejados se centran en las propiedades físicas de las partículas de los excipientes.

El estudio detallado de celulosa microcristalina silicificada mediante análisis de difracción de rayos-X, resonancia magnética nuclear, espectroscopia IR, espectroscopia Raman y espectroscopia C13 RMN no muestra cambios químicos e indica una similitud con las propiedades físico-químicas de la celulosa microcristalina (*Tobyn et al., 1998*).

2.3.4.2. Propiedades fisicoquímicas

2.3.4.2.1. Mejora de las propiedades de flujo

El control del tamaño óptimo de partícula y la distribución del tamaño de la misma aseguran propiedades de flujo superiores de los excipientes tecnoprocesados sin la necesidad de adicionar un lubricante. Se comparan las propiedades de flujo volumétricas de la celulosa microcristalina silicificada respecto la celulosa microcristalina. El rango de tamaño de partículas es similar pero

las propiedades de flujo del excipiente tecnoprocesado son mejores que los de la simple mezcla física (*BioInnovators, 2003*). En otro estudio (*York, 1992*) se determinan el ángulo de reposo y el índice de Hausner de Cellactose® respecto su mezcla física y se observa también un mejor comportamiento del excipiente tecnoprocesado respecto la mezcla de celulosa y lactosa debido a la forma casi esférica con superficies lisas que presentan sus partículas.

2.3.4.2.2. Mejora de la compresibilidad

Los excipientes tecnoprocesados se han empleado mayoritariamente en la técnica de la compresión directa porque en consiguen mejorar notablemente las propiedades de flujo y perfiles de compresibilidad. La relación fuerza ejercida-resistencia a la rotura de estos excipientes cuando se compara con mezclas físicas simples se observa una mejora en los perfiles de compresibilidad. Existen diversos estudios en los que se compara diferentes excipientes tecnoprocesados como Cellactose® (*Belda et al., 1996*), Ludipress® (*Schmidt et al., 1994*) y SMCC (*Sherwood et al., 1988; Allen et al., 1996*) respecto a la mezcla física simple y se observa un incremento de la compresibilidad.

2.3.4.2.3. Mejor potencial de dilución

El potencial de dilución es la capacidad del excipiente en conservar su compresibilidad incluso cuando se diluye con otro material. La mayoría de principios activos presentan una compresibilidad baja, y son los excipientes quienes deben tener unas mejores propiedades de compresibilidad para mantener una buena compactación incluso cuando se diluyen con agentes poco compresibles. Cellactose® presenta mejor potencial de dilución que la mezcla física (*Flores et al., 2000*).

2.3.4.2.4. Llenado de la matriz uniforme

En general los materiales de compresión directa presentan unas variaciones importantes del llenado de la matriz como consecuencia de la escasa fluidez que presentan, pero los excipientes tecnoprocesados, cuando se comparan con las mezclas simples o material del que proceden, presentan pocos problemas en la variación del peso. La primera razón de este fenómeno es la impregnación de una partícula en la matriz de otra, reduciendo la superficie desigual de las partículas y creando una distribución del tamaño de partícula cerca del óptimo, mejorando las propiedades de flujo (*BioInnovators, 2003*).

Las variaciones de peso en el llenado de la matriz son más importantes con la utilización de máquinas de comprimir de alta velocidad. Se estudió éste parámetro para SMCC i MCC utilizando máquinas de este tipo y se observó que las variaciones en el llenado de la matriz eran inferiores en SMCC (*Belda et al., 1996*).

2.3.4.2.5. Sensibilidad al lubricante disminuida.

La mayoría de los excipientes tecnoprocesados están formados por una cantidad relativamente considerable de material fragmentación y una pequeña cantidad de material plástico que se fija entre o en las partículas de del material de fragmentación (*Marschalk et al., 1999*). El material plástico proporciona buenas propiedades de unión ya que crea una matriz continua con una gran superficie de unión y la cantidad elevada de material de fragmentación proporciona una baja sensibilidad al lubricante ya que evita la formación de una red de lubricante coherente por la formación de superficies expuestas nuevamente después de la compresión.

Otras ventajas que ofrecen los excipientes tecnoprocesados son las siguientes:

- la industria farmacéutica puede utilizar un único excipiente con múltiples funcionalidades, reduciendo de esta forma los excipientes necesarios en una formulación
- Si bien tecnoprocesar adiciona algunos costes, el coste total disminuye debido a la mejora de la funcionalidad (*Prosolv Technical Report, 2001*) y requiere de pocos tests comparado con excipientes individuales (*Bansal et al., 2005*).

A continuación se relacionan los excipientes tecnoprocesados más utilizados hoy en día:

2.4. Ludipress[®]

Es un producto tecnoprocesado, formado por un 93,4% de α -lactosa monohidratada, un 3,2% de polivinilpirrolidona (Kolidon 30[®]) y un 3,4% de crospovidona (Kollidon CL[®]).

Consiste en definitiva, en una lactosa en polvo recubierta con polivinilpirrolidona y crospovidona (*BASF AG Ludipress.*); es decir, incluye un diluyente, un aglutinante, y un

disgregante que incrementan la compactabilidad y le proporcionan al mismo tiempo una cierta actividad de hinchamiento (*Brittain, 1996*).

Ludipress[®] simplifica el desarrollo de formulaciones porque normalmente requieren sólo tres componentes: principio activo, Ludipres[®] y un lubricante (*Baykara et al., 1991*).

Si bien Ludipress[®] integra un disgregante, en un estudio comparativo de 6 excipientes basados en lactosa (*Whiteman et al., 1988*), se observa que los comprimidos que en su formulación contienen Ludipress[®] presentan unos tiempos de disgregación mayores que las formulaciones que contienen α -lactosa monohidratada, Tablettose[®] y lactosa anhidra. El tiempo de disgregación de comprimidos de Ludipress[®] obtenidos con una presión de compactación alrededor de 100 MPa y glibenclamida como trazador, se mantienen sin cambios, mientras que se observa un incremento significativo en los obtenidos con Cellactose[®] (*Schmidt et al., 1994a i 1994b*)

En otro estudio se observan tiempos menores de disgregación de comprimidos elaborados con Ludipress respecto a los preparados con Cellactose[®], Tablettose[®] y Avicel PH101[®] (*Goto et al., 1999*).

Ludipress[®] presenta un potencial de dilución elevado, (superior a un 70%) cuando se utiliza aspirina como trazador (*Plaizier-Vercammen et al., 1992*).

Si se utiliza paracetamol como trazador el potencial de dilución es inferior al de Avicel[®] PH 101, Elcema G250[®] y Elcema P050[®] (*Baykara et al., 1991*).

Plaizier-Vercammen y col. (1993) observan que Ludipress[®] presenta mejores características de compresibilidad para principios activos de dosificación baja y una mejor uniformidad entre lotes que Cellactose[®].

Las propiedades cohesividad de Ludipress[®], con y sin estearato de magnesio al 1% son mejores que cuando se emplea la correspondiente mezcla física. Algunos autores consideran necesaria la adición de un lubricante y establecen que el tiempo de mezclado tiene poco efecto en la resistencia a la rotura de los comprimidos de Ludipress[®] (*Baykara et al., 1991*).

Se ha descrito que entre diferentes excipientes de compresión directa basados en lactosa, Ludipress® presenta mejores propiedades de flujo que Avicel® PH 101 (*Muñoz-Ruiz et al., 1992*). Del mismo modo en (*Muñoz-Ruiz et al., 1993*), y en función de las correspondientes determinaciones de los ángulos de reposo estático y dinámico, Ludipress® exhibe la mejor fluidez, seguido de Cellactose®, Tablettose®, Lactosa Fast Flo® y lactosa anhidra.

En relación a los valores de compresibilidad, los excipientes antes mencionados pueden clasificarse por orden decreciente como sigue: Tablettose® > Cellactose® > Ludipress® > Lactosa Fast Flo® (*Monedero et al., 1994*).

Se observa (*Heinz et al., 2000*) que la resistencia a la tensión de comprimidos con Ludipress® incrementa de forma lineal con presiones de compactación hasta valores de 300 MPa. Dicha propiedad es independiente de la geometría de los comprimidos (diámetro, forma y altura). La comparación de comprimidos obtenidos mediante máquina de comprimir excéntrica y los obtenidos a través de máquinas rotatorias muestran que es posible escalar formulaciones de dosis bajas de principio activo sin dificultad.

Se emplea Ludipress® en la fabricación de comprimidos de liberación prolongada de diclofenaco sódico por compresión directa. Los test in vitro de biodisponibilidad muestran resultados reproducibles. Los comprimidos satisfacen todos los requisitos de la farmacopea rusa que incluyen la resistencia a la rotura, friabilidad, homogeneidad, contenido de fármaco, y perfil de liberación prolongado deseado (*Zuev et al., 2003; Emshanova et al., 2006*).

En (*Ashrafi et al., 2005*) se estudia la liberación controlada de cápsulas de hidrocloreto de metformina que en su composición incorporan goma xantana y Ludipress®. Se observa que la presencia de Ludipress® alarga el efecto sostenido de algunas formulaciones. En concreto, la utilización de Ludipress® en un 10-16% muestra un efecto importante en la liberación del fármaco, que podría interpretarse como un bloqueo de los poros del interior de la matriz por parte de dicho componente. Mayores porcentajes del mismo, mantienen inalterada la velocidad de liberación del fármaco.

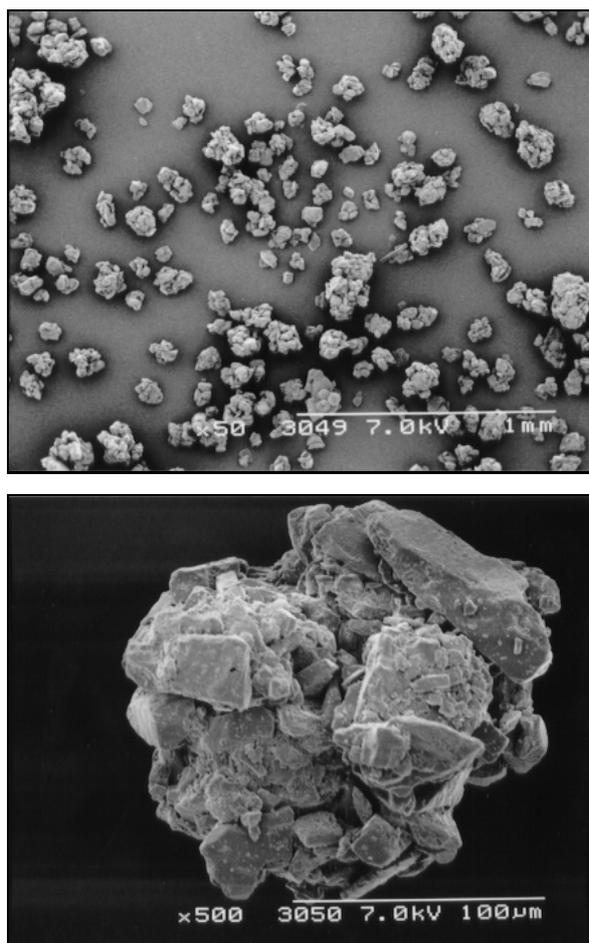


Fig. 2.1. Fotografía por microscopía electrónica de barrido de Ludipress® (*Viscasillas, 1998*)

2.5. Ludipress LCE®

Excipiente tecnoprocesado constituido por un 96,5% de α -lactosa monohidratada como diluyente y 3,5% de polivinilpirrolidona (Kollidon 30) como aglutinante. A diferencia de Ludipress®, no incorpora ningún disgregante. Es totalmente soluble en agua y especialmente apropiado en la producción de pastillas, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes y formulaciones de liberación modificada. Las propiedades de compactación se explican por la superficie con surcos, que causa que los gránulos comprimidos se entrelacen fuertemente. Adicionalmente el aglutinante contribuye a la resistencia a la rotura, ya que mantiene las partículas de lactosa unidas (*Kolter et al., 1999 y 2003*).

2.6. Cellactose®

Es un excipiente tecnoprocesado formado por 75% de α -lactosa monohidratada y un 25% de celulosa en polvo.

Presenta unas buenas propiedades de flujo así como una buena compresibilidad. La compresibilidad es atribuida al efecto sinérgico de consolidación por fragmentación de la lactosa y la deformación plástica de la celulosa (*Garr et al., 1991; Armstrong et al., 1996*).

Debido a que la lactosa recubre las fibras de la celulosa, la absorción de humedad es más baja que con celulosa microcristalina sola. Los comprimidos de Cellactose® presentan resistencias a la rotura superiores, junto con valores de friabilidad y tiempo de disgregación inferiores que la mezcla física de lactosa y celulosa. Cellactose® presenta así mismo menor tiempo de disgregación que la Lactosa Fast Flo® debido a la presencia de fibras de celulosa en sus partículas (*Reimerdes et al., 1992*).

Comparado con mezclas físicas integradas 25% de Avicel® PH 101 o Elcema® P-100 y un 75% Tabletose®, Cellactose® presenta valores superiores de resistencia a la rotura (*Belda et al., 1996*).

Comprimidos de Cellactose® obtenidos a una presión de compactación que elimina los macroporos presentan mejores propiedades mecánicas pero peor disgregación que los obtenidos a partir de mezclas físicas de similar composición, tamaño de partícula y densidad real a la misma presión (*Casalderrey et al., 2000*).

En (*Casalderrey et al., 2004*) se compara el potencial de dilución de Cellactose® con el de dos excipientes de composición y tamaño de partícula similares obtenidos, respectivamente, por granulación húmeda y extrusión-esferonización. Para los dos fármacos estudiados, acetaminofeno y furosemida, las propiedades mecánicas de los correspondientes comprimidos son claramente mejores en los formulados con Cellactose®. La velocidad de disolución de los comprimidos de furosemida es menor con Cellactose® que la de los preparados con los otros excipientes, atribuible a una porosidad reducida y a la menor superficie específica del Cellactose®.

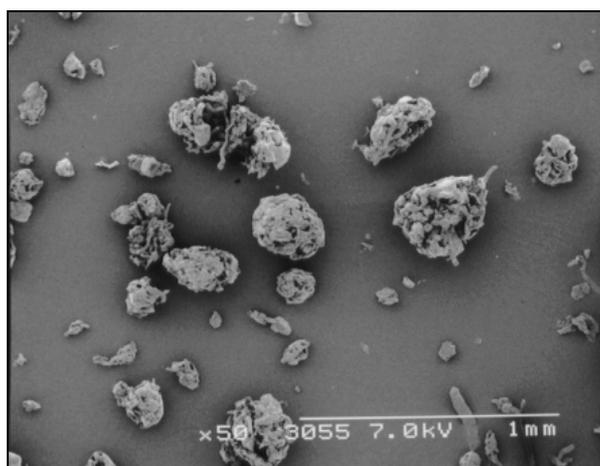


Fig. 2.2. Fotografía realizada por microscopía electrónica de barrido (MEB) de Cellactose® (*Viscasillas, 1998*).

Al estudiar el efecto de diferentes excipientes de compresión directa en el comportamiento de hinchamiento y la cinética de liberación de comprimidos matriciales hidrófilos de verapamilo, Cellactose® presenta un comportamiento similar en lo referente a difusión e hinchamiento que el proporcionado por tres diferentes tipos de hidroxipropilmetilcelulosa (*Algin et al., 2006*).

Mezclas de indometacina con β -lactosa y excipientes basados en α -lactosa como son Ludipress® y Cellactose®, se comprimen con la ayuda de ultrasonidos y los comprimidos obtenidos son molturados y tamizados para su posterior estudio. Todas las mezclas resultan adecuadas para el proceso de compresión directa ayudado por ultrasonidos, aunque no se evidencian diferencias en la liberación de indometacina entre los tres excipientes estudiados. (*Cavallari et al., 2005*).

Se estudia la sensibilidad al lubricante (que comporta una disminución de la adhesión y cohesividad, y que se traduce en una resistencia a la rotura inferior para una misma fuerza de compresión) Cellactose® y Avicel® PH 200. Se observa que la sensibilidad a la acción del lubricante del Avicel® PH 200 es inferior que en el caso de Cellactose®, si bien en ambos casos es baja. Así mismo se estudia también el efecto de lubricante sobre el tiempo de disgregación, obteniéndose valores inferiores para Avicel® PH 200 (*Estrada et al., 2000a*).

En comprimidos de dipirona, Cellactose® presenta un mejor potencial de dilución que Avicel® PH 200. Es decir las propiedades de flujo y compactabilidad de de la mezcla de Cellactose® y dipirona están menos afectadas. (Estrada et al., 2000b).

2.7. MicroceLac®

Excipiente tecnoprocesado constituido por un 75% de lactosa monohidratada y un 25% de celulosa microcristalina.

En relación a la compactabilidad, esta es superior a la de la Lactosa Fast Flo® y a la de la celulosa microcristalina. La resistencia a la rotura que se consigue con este excipiente permite una substancial reducción de la fuerza de compresión (*MicroceLac 100*). Análogos resultados, es decir, mejores propiedades de flujo y compactabilidad se observan al compararlo frente a mezclas físicas de sus componentes en las mismas proporciones (Goto et al., 1999).

En una evaluación comparativa de MicroceLac® frente a mezclas físicas de celulosa microcristalina con tres lactosas diferentes, se observa que el excipiente tecnoprocesado presenta mejores propiedades de flujo. El cambio en las propiedades reológicas es atribuible a la técnica de obtención por spray-drying (Michael et al., 2002).

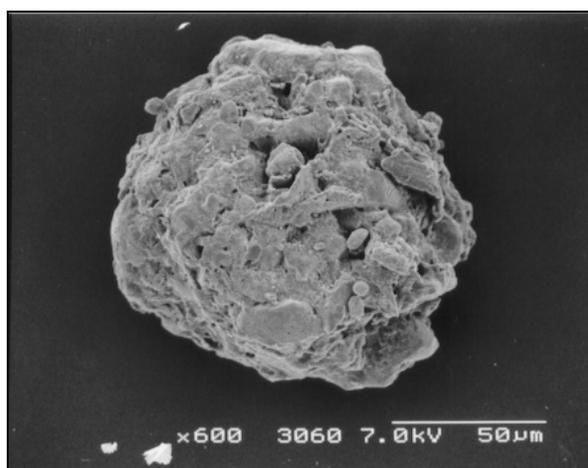


Fig. 2.3. Fotografía de MicroceLac® realizada por microscopia electrónica de barrido (MEB) (Viscasillas, 1998).

2.8. *Prosolv*[®]

Es una celulosa microcristalina tecnoprocada, que combina un 98% de celulosa microcristalina y un 2% de dióxido de silicón coloidal en una mezcla tecnoprocada patentada (*Sherwood et al., 1998*).

Este excipiente está disponible en dos tamaños de partícula SMCC 50 y SMCC 90. El segundo fluye mejor debido a un mayor tamaño de partícula y densidad y los valores que presenta son equivalentes a los del Avicel[®] PH 200 (*Sherwood et al., 1998*).

El fabricante reivindica una mejor fluidez y compresibilidad comparado a Emcocel[®] y Avicel[®] PH 101 o a la mezcla física de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal (*Lukkonen et al., 1999; Hwang et al., 2001; Zhang et al., 2003*).

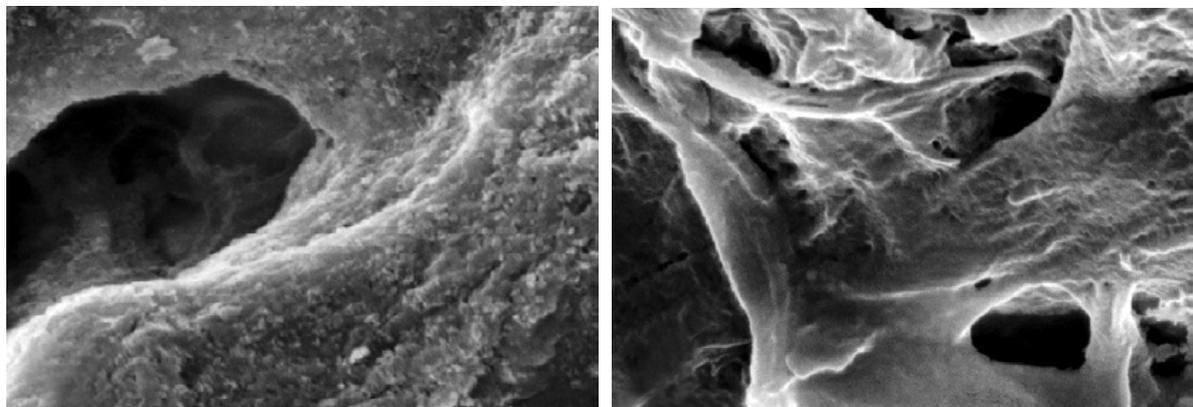
La mayor superficie específica, el comportamiento por fragmentación en la compresión que presentan los aglomerados de la celulosa microcristalina silicificada, y el elevado grado de dispersión y distribución del dióxido de silicio coloidal confieren a dicho producto la “multifuncionalidad” que caracteriza a este tipo de excipientes para compresión directa (*Sherwood, 2003*).

Los comprimidos que contienen *Prosolv*[®] presentan valores superiores de resistencia a la rotura que los obtenidos por granulación húmeda a partir de celulosa como excipiente mayoritario.

En presencia de estearato de magnesio (0,5%) los comprimidos preparados con *Prosolv*[®] mantienen los perfiles de resistencia a la rotura, mientras que los que contienen celulosa presentan valores inferiores debido a la sensibilidad de la celulosa al lubricante (*Allen et al., 1996*).

Prosolv[®] presenta la capacidad de dispersar de forma uniforme principios activos dosificados a dosis bajas en formulaciones de compresión directa. Diferentes laboratorios farmacéuticos (Pfizer (*Gierer, 2002*), Lundbeck (*Liljegren et al., 2000*), Novo Nordisk (*Hjorth et al., 2002*) y Mova (*Frontanes et al., 2002*) han demostrado una mejora en la uniformidad de contenido utilizando *Prosolv*[®] en sus formulaciones. Este excipiente presenta una mayor superficie específica y una mayor rugosidad superficial que la celulosa microcristalina ya que mejora la

dispersión y la capacidad de dilución de principios activos incluso cuando están dosificados a dosis muy bajas.



Prosolv®

Celulosa microcristalina

Fig. 2.4. Imágenes x 10000 de Prosolv® y celulosa microcristalina (Zeleznik, 2005)

Prosolv® permite también mejorar la estabilidad de determinados principios activos formulados en forma de comprimidos; en este sentido, Pfizer (Hjorth *et al.*, 2002) ha demostrado una disminución de la degradación por oxidación del ión hierro cuando se combina con Prosolv® comparado con excipientes convencionales (Wang, 2001). Mova también demuestra una reducción en la degradación de levotiroxina en un 50% con la utilización de celulosa microcristalina silicificada (Hjorth *et al.*, 2002).

En las formulaciones que contienen antibióticos es de gran importancia la elección de los ingredientes de la formulación así como su procesado. Se ha demostrado la eficacia de Prosolv® en la extrusión, esferonización y compresión de claritromicina (Rudnic *et al.*, 2001). La realización de amplios estudios de esferonización y extrusión confirman el mejor funcionamiento de Prosolv® con fármacos con diferentes grados de solubilidad en agua (baja, media y alta) (Newton, 2002).

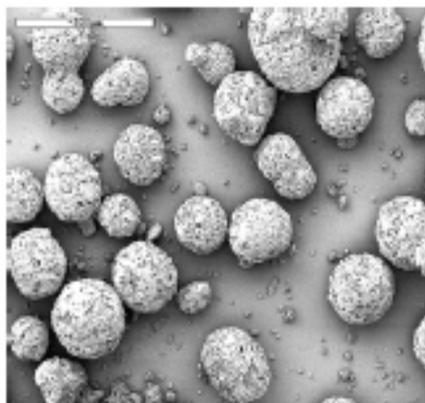
Se estudia (Kachrimanis *et al.*, 2003) los efectos de algunas variables del Prosolv® como el tamaño de partícula y contenido en humedad en la disgregación y resistencia a la rotura de los comprimidos. El grado de la celulosa o la silicificación afectan a la absorción de humedad y a la deformación de la partícula durante la compresión.

Se compara el Prosolv[®] con celulosa microcristalina estándar mediante diversas técnicas físico-químicas para aclarar si puede atribuirse al proceso de silicificación cambios químicos o polimórficos. Se concluye que el proceso de silicificación produce un producto que es muy parecido física y químicamente a la celulosa microcristalina estándar (Tobyn, 1998).

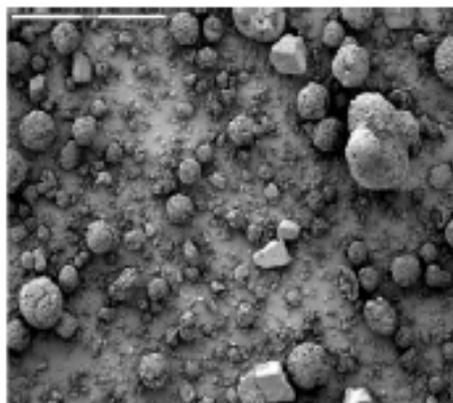
2.9. StarLac[®]

Excipiente tecnoprocesado formado por un 85% de α -lactosa monohidratada y un 15% de almidón de maíz, obtenido por spray-drying de almidón en agua purificada sobre lactosa (Meggler).

StarLac[®] presenta unas buenas propiedades de flujo debidas a la distribución del tamaño de partícula, así como la forma esférica uniforme y la superficie específica de las mismas, obtenidas por la interacción física de la lactosa con el almidón de maíz durante el proceso de obtención por spray drying y una aceptable fuerza diametral de rotura gracias a su contenido en lactosa y una disgregación rápida consecuencia del almidón (Hauschild et al., 2004).



StarLac[®]



Mezcla física de almidón-lactosa

Fig. 2.5. Imágenes por MEB de combinaciones de Almidón-Lactosa (Ashish et al., 2005)

No se observan cambios significativos en los tiempos de disgregación de comprimidos de excipiente como único constituyente, cuando se incrementa la fuerza de compresión aplicada, debido a que se mantiene la porosidad de los mismos y el almidón permite la disgregación sin afectar la resistencia a la rotura (Ashish et al., 2005).

En *Schwarz y col. (2006)* se estudia la influencia de los lubricantes en la producción y tiempo de disgregación de comprimidos preparados a partir de StarLac® y Cellactose® comparados con otros obtenidos, respectivamente, a partir de sus respectivas mezclas físicas. Los comprimidos elaborados a partir de los excipientes tecnoprocesados presentan valores de tiempo de disgregación inferiores y asimismo menor sensibilidad a los lubricantes.

En un estudio comparativo de las propiedades de compresión de StarLac® frente a su mezcla física, se observa que la unión de partículas de almidón pequeñas a cristales de α -lactosa monohidratada de forma a constituir partículas compuestas, aumentan los efectos afines al almidón de mejora de la capacidad de unión y compresibilidad respecto a la mezcla física. La formulación de ácido ascórbico con StarLac® es posible hasta una proporción de un 70%, mientras que con la mezcla física solo hasta un 30% (*Wagner et al., 2002, 2003*).

2.10. Otros ejemplos

En la literatura aparecen referenciadas otras asociaciones que se han ensayado con objeto de ver su posible viabilidad como excipientes tecnoprocesados para compresión directa. Estas son:

2.10.1. Celulosa microcristalina-almidón

Los primeros estudios se realizaron combinando almidón de maíz con celulosa microcristalina (en una proporción de 84:16). La resistencia a la rotura de los comprimidos obtenidos no era suficiente cuando se incorporaban fármacos en las formulaciones, seguramente debido a la baja compresibilidad del almidón de maíz (*Bavitz et al., 1974; Schwartz et al., 1976*).

Posteriormente se referencian combinaciones de celulosa microcristalina e hidroxipropil almidón en diferentes proporciones (entre 9:1 y 4:6) (*Ohno et al., 1986, 1991*). Estos nuevos productos presentan unas interesantes propiedades de compresibilidad, si bien requieren el empleo de un almidón químicamente modificado.

Más recientemente (*Limwong et al., 2004*) se referencia otra mezcla tecnoprocesada obtenida mediante la técnica de spray-drying, combinación de celulosa microcristalina y almidón de arroz que se compara frente a almidón spray-dried (Eratab®), lactosa/celulosa microcristalina

tecnoprocada (Cellactose[®]), lactosa (Tabletose[®]), y celulosa microcristalina (Vivapur[®] 101). La compresibilidad del producto objeto de estudio es superior a la de todos los demás, a excepción la de la celulosa microcristalina. Por lo que respecta a las propiedades de flujo resultan ser inferiores a las de Eratab[®], pero superiores a las de los restantes excipientes estudiados. Asimismo, los comprimidos obtenidos con esta nueva mezcla presentan una baja friabilidad y buenas propiedades de disgregación.

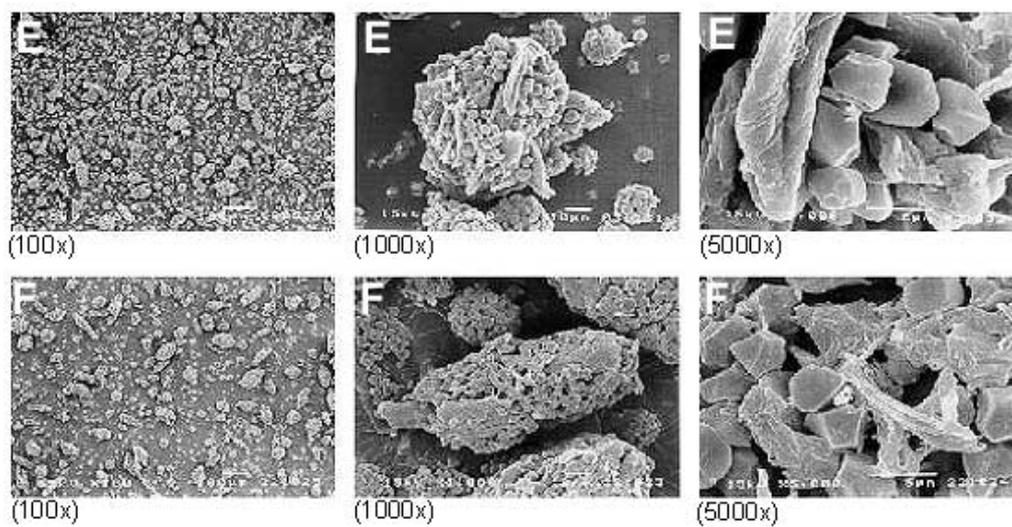


Fig. 2.6. Fotografías por microscopía de barrido electrónico (MEB) de partículas compuestas de almidón de arroz y celulosa microcristalina en varias proporciones, 6:4 (E), y 5:5 (F) (Limwong *et al.*, 2004).

2.10.2. Celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y crospovidona o glicolato sódico de almidón

Se evalúan y caracterizan dos excipientes tecnoprocados constituidos por un diluyente, un aglutinante y un superdisgregante, obtenidos por spray-drying. El estudio revela que estos excipientes presentan unas excelentes propiedades de flujo, elevada compresibilidad, y bajos valores de tiempo de disgregación.

En su conjunto, esta gama de productos mejoran las características de la celulosa microcristalina silicificada (Prosolv[®]) en lo que respecta a la disgregación en razón de la incorporación de un superdisgregante (crospovidona o glicolato sódico de almidón) a la misma. Estos nuevos excipientes pueden constituir una elección ideal para la elaboración de comprimidos que

incluyan fármacos de dosis bajas, o comprimidos dispersables que incorporan fármacos a dosis elevadas con un tiempo de dispersión bajo (*Avachat et al., 2007*).

2.10.3. Lactosa-polivinilpirrolidona-croscarmelosa sódica

Se desarrolla y evalúa un nuevo excipiente tecnoprocesado para compresión directa constituido por lactosa, povidona y croscarmelosa sódica. Los resultados del estudio muestran que la modificación física de la lactosa monohidratada resulta en una mejora considerable de su funcionalidad como diluyente de compresión directa. Este producto presenta unas mejores propiedades de flujo, compresibilidad y disgregación que los comprimidos obtenidos con lactosa monohidratada (*Gohel et al., 2002*).

Objetivos

3. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es el diseño de un excipiente tecnoprocesado para compresión directa exento de lactosa en razón del handicap que supone, actualmente, su presencia en la mayoría de formulaciones de comprimidos. Este hecho impide la utilización de los medicamentos así formulados por parte de un cada día, desafortunadamente, mayor número de pacientes con intolerancia a la lactosa.

Concretando más el objetivo antes indicado, nos centraremos en el desarrollo de un excipiente de disgregación rápida que permita la vehiculación de fármacos tipo antiinflamatorios, analgésicos y antihipertensivos que requieren una rápida liberación con objeto de que esta fase del LADME no constituya una limitación para la consecución de una rápida acción terapéutica a nivel sistémico.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, se propone el empleo de fosfato dicálcico dihidratado como producto de partida para el desarrollo, en razón de las adecuadas características de flujo, elevada porosidad y naturaleza hidrofílica, factores todos ellos que, en conjunto propician una rápida disgregación de los comprimidos. Es bien conocido no obstante que el comportamiento del fosfato frente a la compresión es en forma de fragmentación, lo que impide su utilización como diluyente único en formulaciones de comprimidos, por la dificultad en adquirir niveles de cohesión interparticular suficientes que garanticen a su vez la obtención de valores de resistencia a la rotura y de friabilidad aceptables desde el punto de vista farmacotécnico en las formas farmacéuticas resultantes.

En este sentido y a fin de compensar este comportamiento "brittle", se propone el estudio de asociaciones fosfato/celulosa microcristalina. Son bien conocidas la elevada compresibilidad de la celulosa microcristalina en razón de su comportamiento frente a la compresión, en forma de deformación plástica, así como la amplia compatibilidad con la mayoría de excipientes y principios activos debida a su estructura y composición química; por ello, puede postularse que las asociaciones fosfato/celulosa microcristalina pueden permitir compensar las deficiencias de compresibilidad del fosfato y las de capacidad de flujo de la celulosa y constituir composiciones "sinérgicas" que permitan conseguir las especificaciones requeridas y exigibles a un buen excipiente para compresión directa.

Objetivos

En este sentido, y tras estudiar las mezclas físicas de ambos componentes, con objeto de mejorar los resultados farmacotécnicos que se obtienen con las mismas, se propone la utilización sistemática de técnicas de granulación por vía húmeda (en base a su simplicidad tecnológica) a fin de conseguir prototipos tecnoprocesados del excipiente cuyo desarrollo y optimización constituye el eje central de la presente memoria.

Planteamiento del trabajo experimental

4. PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

El trabajo experimental abarca los siguientes aspectos:

- Selección de componentes y preformulación del excipiente tecnoprocesado objeto de estudio
- Optimización del proceso de obtención del excipiente tecnoprocesado objeto de estudio
- Confirmación de la idoneidad del excipiente tecnoprocesado mediante la metodología SeDeM

Estudio del comportamiento de los prototipos seleccionados con la incorporación de un trazador, la hidroclorotiazida, como modelo de principio activo poco soluble en agua y de dosificación baja.

Desarrollo y validación de una metódica analítica por espectrofotometría UV para el análisis cuantitativo de la hidroclorotiazida, formulada en comprimidos obtenidos a partir del excipiente tecnoprocesado.

Para facilitar el desarrollo de este planteamiento, la parte experimental de la presente memoria se estructura como sigue:

- Capítulo 5: Materias primas
- Capítulo 6: Metodología
- Capítulo 7: Estudios preliminares
- Capítulo 8: Proceso de obtención del prototipo G
- Capítulo 9: Resultados complementarios de caracterización de los diferentes prototipos
- Capítulo 10: Aplicación metodología SeDeM
- Capítulo 11: Aplicabilidad del prototipo G frente a un trazador (hidroclorotiazida)
- Capítulo 12: Conclusiones
- Capítulo 13: Bibliografía

Materias primas

5. MATERIAS PRIMAS

5.1. Materias primas

5.1.1. Diluyentes

5.1.1.1. Fosfato dicálcico dihidratado

Nombre comercial: Dicafos[®]. Proveedor: Roig Farma
Lote: 0207147

El Dicafos[®] es un fosfato dicálcico dihidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Es la sal inorgánica más utilizada como diluyente en compresión directa. Su síntesis tiene lugar a través de un procedimiento complejo a partir de ácido fosfórico e hidróxido sódico.

El fosfato dicálcico dihidratado se utiliza como excipiente y como fuente de calcio en suplementos nutricionales. Su uso como excipiente se debe a sus propiedades de compactación así como a las buenas propiedades de flujo.

El fosfato dicálcico dihidratado no es higroscópico, incluso en presencia de humedad relativa superior al 80%. Es estable a temperatura ambiente, aunque pierde cantidades pequeñas de humedad cuando se expone a temperaturas elevadas (40-60 °C). Este problema puede evitarse utilizando fosfato anhidro. Presenta correctas propiedades de flujo (no requiere deslizantes). Presenta una compresibilidad intermedia, inferior a la de las celulosas microcristalinas y a la de algunos azúcares, pero superior a la de las de las lactosas "spray dried" y a la de los almidones. Durante la compresión experimenta una considerable fragmentación con formación de superficies lisas. Comprimidos fabricados con Dicafos[®] como excipiente mayoritario, en ausencia de lubricante, presentan dificultades en la eyección a nivel de matriz, ya que es un producto abrasivo.

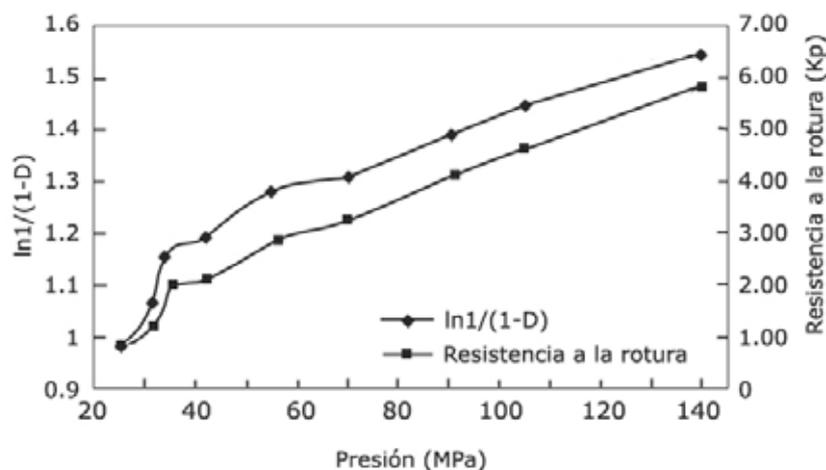


Fig. 5.1. Gráfico de Heckel del fosfato dibásico dihidratado (Kibbe, 2000)

En contacto con agua, los comprimidos de fosfato dicálcico disgregan rápidamente debido a la naturaleza hidrofílica del diluyente y de su elevada porosidad.

Los comprimidos elaborados con fosfato dicálcico dihidratado pueden presentar durante su reposición cambios desfavorables en toda una serie de propiedades farmacotécnicas (resistencia a la rotura, disgregación y tiempo de disolución del principio activo).

Se presenta como un polvo o sólido cristalino blanco, inodoro, insípido. Es insoluble en agua y alcohol, y soluble en medio ácido.

Su densidad aparente es de $0,915 \text{ g/cm}^3$ y su densidad compactada $1,17 \text{ g/cm}^3$. El área superficial específica es de $1,18 \text{ m}^2/\text{g}$. El tamaño medio de partícula es de $120\text{-}150 \mu\text{m}$ (en el tamiz $425 \mu\text{m}$ queda retenido $\leq 5,0 \%$ y en el tamiz de $75 \mu\text{m}$ queda retenido $\leq 15,0 \%$).

Es incompatible con formulaciones de tetraciclina, indometacina, aspirina, aspartamo, ampicilina, cefalexina y eritromicina. Debido a que la superficie del fosfato dibásico dihidratado es alcalina, no debe formularse con principios activos sensibles a pH alcalinos

5.1.1.2. Celulosa microcristalina

Nombre comercial: Avicel[®] PH101. Proveedor: FMC Foret
Lote: 6923C

Avicel[®] PH 101 es una celulosa microcristalina que se obtiene a partir de α -celulosa despolimerizada de alta pureza microbiológica y química, de peso molecular alrededor de 36000. Su fórmula empírica es $(C_6H_{10}O_5)_n$, donde $n > 220$:

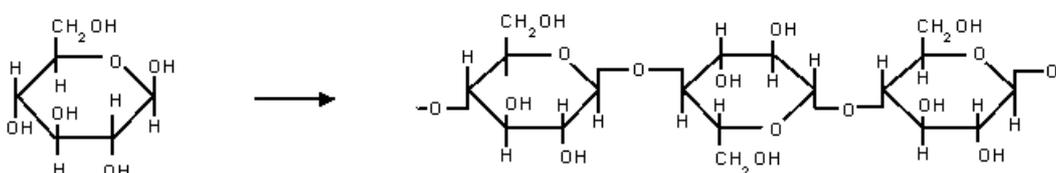


Fig. 5.2. Estructura química de la celulosa microcristalina

Presenta una estructura lineal o fibrosa, y entre diferentes cadenas yuxtapuestas se establecen múltiples puentes de hidrógeno entre grupos hidroxilo, lo que las hace impenetrables al agua. De ahí la insolubilidad del producto en agua, y la gran compacticidad de las fibras que lo integran.

La celulosa microcristalina es uno de los diluyentes-aglutinantes más utilizados en compresión directa. Presenta excelentes propiedades como tal, y puede actuar también como a disgregante y aglutinante. De los diferentes excipientes de compresión directa existentes, la celulosa microcristalina es uno de los que presenta mejor compresibilidad, debido a las características de las partículas microcristalinas que durante la compresión se disponen en capas horizontales unidas por puentes de hidrógeno que se establecen entre moléculas adyacentes y confieren una elevada cohesividad y resistencia a la rotura del comprimido resultante. Presenta asimismo un elevado potencial de dilución debido a su baja densidad (*Guillard et al., 1976*).

Fisiológicamente es inerte, estable y compatible con la mayoría de excipientes y principios activos.

Se puede utilizar como diluyente en comprimidos y cápsulas, también en procesos de compresión vía húmeda o directa. Otras aplicaciones son como lubricante y disgregante en formulación de comprimidos (*Rowe, 2003a*).

Su uso está permitido en productos cosméticos y en productos alimentarios.

La consolidación de las celulosas microcristalinas tiene lugar a través de un proceso de deformación plástica.

A nivel reológico, presenta un coeficiente de fricción muy bajo, por lo que en ocasiones, no es necesaria la incorporación de lubricante. Sin embargo, mezclas con proporciones de principio activo > 20% si la requieren.

Estructuralmente, se trata de un polvo cristalino poroso, blanco, inodoro, insípido y con cierta fluidez. Es un producto insoluble en agua (forma dispersiones), en ácidos (es resistente a la acción de los mismos) y en la mayoría de disolventes orgánicos (es inerte). Es ligeramente soluble en soluciones de hidróxido sódico al 5% p/v (presenta hinchamiento).

La celulosa microcristalina para compresión directa se presenta en diferentes tipos, cada uno de ellos con propiedades específicas. El más utilizado y a la vez producto original es el Avicel[®] PH 101, pero presenta un flujo deficiente. El Avicel[®] PH 102 es una mezcla de aglomerado y partículas que le confieren un mejor flujo, si bien este todavía es moderado. Avicel[®] PH 103 presenta un bajo contenido en humedad, y por tanto resulta apropiado para la vehiculación de principios activos sensibles a la humedad. Por su parte, Avicel[®] PH 105 es marcadamente diferente a los otros tres con un tamaño de partícula muy inferior. Ninguno de los cuatro tiene un flujo libre y las diferencias entre ellos se refieren a los respectivos tamaños de partícula y contenidos de humedad (*Doelker et al., 1995; Marshall et al., 1976*).

La posterior aparición de Avicel[®] PH 112 y de Avicel[®] PH 200 responde a la necesidad de incrementar el flujo con un tamaño de partícula de 200 μm y a la vez mantener la compactabilidad. Avicel[®] PH 112 es igual que Avicel[®] PH 102 pero con una humedad inferior y por tanto especialmente diseñado para la vehiculación de principios activos sensibles a la humedad (*Doelker et al., 1995; Avicel*).

Avicel[®]

Tipo	PH								
	101	102	103	105	112	113	200	301	302
Tamaño partícula(μm)	50	90	50	20	90	50	180	50	90
Humedad (%)	4	4	2	4	1	1	4	4	4
Densidad aparente	0,29	0,3	0,28	0,25	0,3	0,3	0,32	0,42	0,44

Tabla 5.1. Comparativa de los diferentes tipos de Avicel[®]

Avicel[®] PH 101 tiene una densidad aparente de 0,32 g/cm³ y su densidad compactada es de 0,45 g/cm³. El área de superficie específica es de 1,12-1,18 m²/g. El tamaño medio de partícula es de 50 μm (en el tamiz 250 μm queda retenido ≤1% y en el tamiz de 63 μm queda retenido ≤30,0%).

Es incompatible con oxidantes fuertes. Es un producto higroscópico pero estable, y por ello debe almacenarse en zonas de humedad controlada (seca y fresca).

5.1.2. Aglutinante**5.1.2.1. Povidona**

Nombre comercial: Kollidon 30. Proveedor: Basf
Lote: 24277009T0

El primer producto de polimerización de la N-vinilpirrolidona fue la polivinilpirrolidona soluble, patentada en 1939 (*Kollidon, 1993*)

La USP describe la povidona como un polímero sintético que consiste esencialmente de grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona, el grado de polimerización del radical libre en agua o isopropanol conlleva polímeros de pesos moleculares variados.

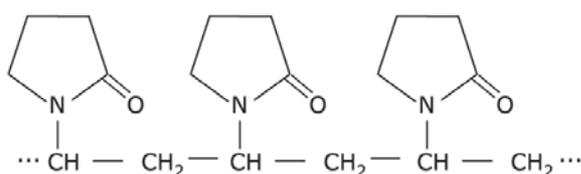


Fig. 5.3. Estructura química de la povidona

Se caracteriza por su viscosidad en solución acuosa, expresada como valor-K ($10 < K < 120$). El valor-K se calcula a través de la ecuación de Fikentscher (*Fikentscher et al., 1945*):

$$\log z = c \left(\frac{75k^2}{1 + 1,5kc} \right) + k$$

donde z es la viscosidad relativa de la solución de concentración c

k es el valor-K x 10^{-3}

c es la concentración en % w/v.

Existen diferentes grados de povidona cuya diferencia es su peso molecular como se observa a continuación:

Valor-K	Peso molecular aproximado
12	2500
15	8000
17	10000
25	30000
30	50000
60	400000
90	1000000
120	3000000

Tabla 5.2. Grados de povidona y respectivos pesos moleculares (*Kollidon, 1993*)

La povidona se usa en una gran variedad de formulaciones farmacéuticas, y en su mayoría en formas de dosificación sólidas. En formulación de comprimidos se emplean como aglutinante líquido (soluciones acuosas, a concentraciones del 2-6%) en procesos de granulación húmeda, si

bien también puede adicionarse a mezclas de polvos en forma seca y granularse *in situ* por adición de agua, alcohol e isopropanol. La povidona además se utiliza como disgregante y para favorecer la disolución de principios activos poco solubles (*Rowe, 2003b*)

En suspensiones y soluciones orales así como formas tópicas se emplea como agente para aumentar la viscosidad, estabilizante, y agente que facilita la suspensión.

La povidona también se conoce con los nombres de polividona, polivinilpirrolidona, poli [1-(2-oxo-1-pirrolidinil pirrolidona)etilen], PVP, polímero 1-vinil-2-pirrolidinona.

Kollidon 30 se presenta como un polvo fino de color blanco a blanco-cremoso, inodoro o casi inodoro e higroscópico. Se obtiene a través de spray dried y también existe en forma de esferas.

El Kollidon 30 tiene una densidad aparente de 0,409 g/cm³ y su densidad compactada es de 0,508 g/cm³. La distribución del tamaño de partícula: 90% > 50 µm, 50% > 100 µm, 5% > 200 µm

5.1.3. Trazador

5.1.3.1. Hidroclorotiazida

Proveedor: Acofarma

Lote: 064739

La hidroclorotiazida se emplea en el tratamiento de edemas asociados a insuficiencia cardíaca y a trastornos renales y hepáticos. También se emplea en casos de hipertensión, sola o asociada a otros antihipertensivos. Otras indicaciones incluyen el tratamiento del edema que acompaña al síndrome premenstrual, la prevención de la retención de líquidos asociada a corticosteroides y estrógenos, el tratamiento de la diabetes insípida y la prevención de la formación de cálculos renales en pacientes con hipercalciuria (*Martindale, 1999*).

Se presenta en forma de polvo cristalino, blanco o casi blanco, muy poco soluble en agua, soluble en acetona y bastante soluble en etanol del 96%. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

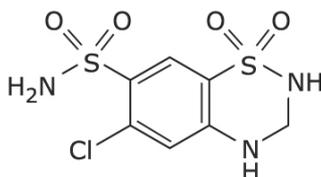


Fig. 5.4. Estructura química de la hidroclorotiazida

Su fórmula empírica es $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ y es 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1, 2, 4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido.

La hidroclorotiazida se administra por vía oral. Las especialidades farmacéuticas presentes en la actualidad en el mercado contienen hidroclorotiazida en dosis de 12,5 mg asociada con enalapril, candesartán cilexetilo o quinapril, dosis de 25 mg sola o asociada con triamtereno, y dosis de 50 mg y 100 mg de hidroclorotiazida sola.

La hidroclorotiazida se emplea como modelo de principio activo poco soluble en agua en numerosos estudios (*Shah et al., 1987; Corveleyn et al., 1998; Souto et al., 2005; Zhao et al., 2005; De la Luz et al., 2006; Dukić-Ott et al., 2007;*)

5.1.4. Lubricante

5.1.4.1. *Estearato magnésico*

Proveedor: Acofarma

Lote: 056737

El estearato magnésico es un compuesto de magnesio mezclado con ácidos orgánicos sólidos obtenidos de grasas. Su fórmula empírica es $C_{36}H_{70}MgO_4 + C_{32}H_{62}MgO_4$

El estearato magnésico es un polvo muy fino blanco, untuoso al tacto, con ligero olor ceroso.

Es prácticamente insoluble en etanol (95%), éter y agua, ligeramente soluble en benceno caliente o etanol caliente (95%).

La densidad aparente del estearato de magnesio de $0,143 \text{ g/cm}^3$ y la densidad compactada es de $0,224 \text{ g/cm}^3$. El área superficial específica es de $2,45-16,0 \text{ m}^2/\text{g}$.

El estearato magnésico es incompatible con ácidos fuertes, bases fuertes y sales de hierro. No se debe mezclar con materiales fuertemente oxidantes.

Se utiliza principalmente como lubricante en cápsulas y comprimidos entre las concentraciones de 0,25 y 2,0 %. También puede utilizarse en cosmética y en productos alimentarios.

El estearato de magnesio es hidrófobo y su presencia excesiva puede retardar la disolución de los fármacos sólidos y disminuir la dureza de los comprimidos o aumentar la friabilidad. El tiempo de mezclado ha de controlarse ya que también puede provocar aumento de variabilidad del proceso y disminución en la velocidad de disolución.

Metodología

6. METODOLOGÍA

6.1. *Obtención del excipiente tecnoprocesado*

Se escoge el método de granulación húmeda para la obtención del excipiente tecnoprocesado en razón de su simplicidad.

6.1.1. **Utillaje**

- Balanza Metler 600
- Mezcladora Turbula® TYPE T2C
- Amasadora Lödige Test
- Tamizadora oscilante Erweka AR-400
- Agitador Heidolph
- Granuladora de húmedos Turú Grau
- Estufa Selecta

6.1.2. **Método**

- Tamizado de los diluyentes a través de un tamiza de luz de malla de 2 mm.
- Mezcla física de los dos diluyentes, celulosa microcristalina y fosfato dicálcico dihidratado, durante 10 minutos en una mezcladora tipo Turbula.
- Preparación de la solución aglutinante en un vaso de precipitados constituida por agua destilada y povidona
- Adición de la solución aglutinante a la mezcla en las condiciones seleccionadas
- Amasado durante el tiempo establecido.
- Granulación de la mezcla obtenida en granuladora de húmedos con un diámetro de 2,5 mm
- Secado de la mezcla granulada en estufa a 40° C durante 24 h
- Tamizado de la mezcla granulada y seca en tamizadora oscilante consecutivamente con tamices luces de malla de 1,2 mm y de 0,6 mm.

- Finalmente se obtiene el granulado que será objeto de estudio y se conserva en envases de plástico con cierre hermético en condiciones óptimas para su conservación.

6.2. Parámetros reológicos

La evaluación de las características mecánicas, así como el comportamiento de los polvos (sólidos pulverizados), es de gran importancia en la industria farmacéutica, ya que este estado es crítico para determinar su comportamiento durante la elaboración de comprimidos y en la forma de administración.

Más en concreto, la determinación de las características del flujo de los sólidos pulverizados es de especial trascendencia para el formulador dado que se requiere una estricta regularidad del flujo del polvo que se desea someter a compresión, ya que esta condiciona que el llenado de la matriz sea uniforme, y en consecuencia que también lo sea sí como la dosificación y el peso final de los comprimidos.

6.2.1. Ángulo de reposo

(Córdoba et al., 1996; Torres, 1991; Brittain, 1997; Wong et al., 1990; Muñoz-Ruiz et al., 1993).

Se determina el ángulo (α) formado por el cono que se obtiene con el material objeto de estudio, cuando este cae sobre una superficie plana desde un embudo de dimensiones estandarizadas.

6.2.1.1. Utillaje.

- embudo de 9,5 cm de altura de copa, 7,2 cm de diámetro de la boca superior i 1,8 cm de diámetro de la boca inferior, con un soporte a 20 cm de la superficie de la mesa, centrado sobre una hoja de papel milimetrado en el cual se han marcado dos líneas perpendiculares que se cruzan en el centro.
- pie de rey

6.2.1.2. Método

A nivel operativo, se tapa la boca estrecha del embudo y se llena con la mezcla hasta enrasar, a continuación se destapa la boca inferior. Cuando todo el contenido se ha vaciado, el polvo forma un cono, y con un pie de rey se pueden medir cuatro radios de su base i calcular el valor medio (r). También se mide la altura del cono (h), y finalmente se calcula la tangente del ángulo de la base del cono (α) mediante la fórmula siguiente:

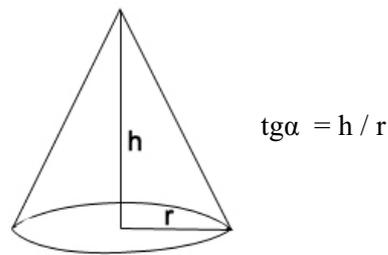


Fig. 6.1. Cálculo del ángulo de reposo

6.2.2. Capacidad de flujo o tiempo de deslizamiento

Tiene por objetivo determinar la capacidad de sólidos divididos para fluir verticalmente, bajo condiciones definidas.

Método descrito en el apartado 2.9.16-2 de la Real Farmacopea Española (*RFE, 2005a*)

6.2.2.1. Utillaje

- Embudo de cotas definidas (*RFE, 2005a*)

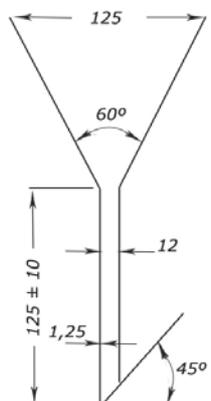


Fig. 6.2. Embudo de cotas (mm) definidas para realizar la tiempo de deslizamiento (*RFE, 2005a*)

- Balanza Mettler 600
- Cronómetro

6.2.2.2. Método

Se introducen $100 \pm 0,5$ g de la muestra sometida a examen, sin compactar en el embudo seco, cuyo orificio inferior ha sido bloqueado por un medio adecuado. Se destapa el embudo por la parte inferior y se mide el tiempo necesario para que toda la muestra salga por el embudo. Se realizan tres determinaciones para cada muestra ensayada.

6.2.3. Volumen aparente

El ensayo de volumen aparente tiene como objetivo determinar, bajo condiciones definidas, los volúmenes aparentes antes y después de sedimentar, la capacidad de sedimentación y las densidades aparentes de sólidos divididos.

6.2.3.1. Utillaje

- Balanza Mettler 600
- Volumenómetro de asentamiento SBS
- Probeta graduada, de 250 ml

6.2.3.2. Método

Método descrito en el apartado 2.9.15 de la Real Farmacopea Española (*RFE, 2005b*)

Se introducen en la probeta seca 100,0 g de la sustancia sometida a examen, sin compactar. Si ello no fuese posible (densidad aparente elevada), se selecciona un peso de muestra adecuado para obtener un volumen aparente comprendido entre 50 ml y 250 ml y se especifica dicho peso en el cálculo del resultado. Se asegura la probeta en su soporte. Se lee el volumen aparente sin sedimentar (V_0), con una aproximación de un mililitro. Se efectúan 10, 500, y 1250 golpes y se lee los correspondientes volúmenes V_{10} , V_{500} , V_{1250} con una aproximación de un mililitro. Si la diferencia entre V_{500} y V_{1250} es mayor que 2 ml, se efectúan otros 1250 golpes.

Con los datos obtenidos en la aplicación del ensayo del volumen aparente se calcula el índice de compresibilidad y el índice de Hausner.

$$\text{Índice de compresibilidad} = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \times 100$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{V_0}{V_f}$$

El cálculo del índice de compresibilidad y el índice de Hausner puede igualmente calcularse a partir de los valores de la densidad aparente antes de la sedimentación y la densidad aparente tras la sedimentación:

$$\text{Índice de compresibilidad} = \frac{\rho_0 - \rho_f}{\rho_0} \times 100$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\rho_0}{\rho_f}$$

6.2.4. Granulometría

El ensayo de granulometría permite conseguir una información precisa en relación a la distribución de las partículas en función de su tamaño.

6.2.4.1. *Utillaje:*

- Vibrador de tamices Cisa
- Tamices de luz de malla: 0,05 mm, 0,1 mm, 0,15 mm, 0,212 mm, 0,355 mm, 0,4 mm y 0,6 mm.

6.2.4.2. *Método*

Para realizar el análisis granulométrico se utiliza un sistema constituido por 7 tamices redondos de acero inoxidable, y con luz de malla decreciente y una altura de 50 mm,

con una tapa en la parte superior y un fondo receptor en la parte inferior. Estos tamices se fijan al mecanismo vibratorio (*Le Hir, 1995b*).

Se taran los tamices y se coloca 100 g de producto en el tamiz superior (de luz de malla más grande) i se conecta el aparato durante 10 min. Al final de la operación se pesa cada tamiz y por diferencia de pesos se conoce la fracción de polvo que queda retenida.

6.3. Obtención de comprimidos

6.3.1. Utillaje

- Máquina de comprimir excéntrica Emjuvi modelo mini GSM, equipada con punzones planos de 10,0 mm.

6.3.2. Método

La máquina de comprimir excéntrica que se utiliza en el presente estudio, está instrumentada, de manera que permite medir la fuerza del punzón superior, la del punzón inferior y el desplazamiento de ambos punzones. Las características de la instrumentación y posterior validación de dicha máquina fueron objeto de una tesis doctoral previa (*Artalejo, 1995*). El sistema incluye un amplificador de corriente continua y un ordenador con el correspondiente software para el proceso de adquisición y posterior tratamiento de los datos Fig. 6.3.



Fig. 6.3. Máquina de comprimir, amplificador y ordenador.

Se preparan lotes de 150 comprimidos con un peso medio de 350 mg para cada uno de los prototipos objeto de estudio. Cada prototipo se comprime a tres presiones diferentes 5, 10 y 15 kN.

6.4. Parámetros farmacotécnicos

Se llevan a cabo con los comprimidos obtenidos a partir de la compresión de los prototipos mencionados, mediante la máquina de comprimir excéntrica instrumentada Emjuvi.

6.4.1. Disgregación

Permite determinar la mayor o menor aptitud de los comprimidos a disgregarse en medio líquido, en el tiempo prescrito.

6.4.1.1. Utillaje

- Aparato de disgregación: ERWEKA ZT3
- Cronómetro

6.4.1.2. Método

Se aplica el método descrito en el apartado 2.9.1. Disgregación de comprimidos y cápsulas de la Real Farmacopea Española (*RFE, 2005c*). Se sitúa un comprimido en cada uno de los 6 tubos. Se coloca el conjunto en el vaso que contiene el medio líquido

6.4.2. Uniformidad de masa

La finalidad de este ensayo es comprobar que los comprimidos no se desvían del peso establecido

6.4.2.1. Utillaje

- Balanza: Precisa 220M

6.4.2.2. Método

Se lleva a cabo a través del método descrito en el apartado 2.9.27. Uniformidad de masa de las preparaciones unidosis de la Real Farmacopea Española (*RFE, 2005d*). Consiste en pesar 20 unidades escogidas al azar y determinar la masa media. En el caso de los comprimidos objeto de estudio (sin cubierta i peso ≥ 250 mg), la desviación del peso individual de cada comprimido, respecto de la masa media, no podrá ser > 5 %. Un máximo de 2 comprimidos podrán desviarse en más de un 5 %, pero en ningún caso en más de un 10%.

6.4.3. Friabilidad

Ensayo que permite determinar, en comprimidos no recubiertos, el fenómeno por el cual la superficie de los comprimidos se ve dañada y/o presenta señales de abrasión o rotura bajo el efecto de choques mecánicos o fricción, aplicados en condiciones estandarizadas.

6.4.3.1. Utillaje

- Balanza Precisa 220M
- Friabilómetro Dr. Schleuniger FRU200

6.4.3.2. Método

Se realiza según lo descrito en el apartado 2.9.7. Friabilidad de los comprimidos no recubiertos de la Real Farmacopea Española (*RFE, 2005e*), es decir para comprimidos con un peso de hasta 0,65 g, (en nuestro caso con un peso medio de 0,35 g) se toma una muestra de 20 comprimidos. Se sitúan en un tamiz del nº 1000 y se elimina el polvo libre por medio de una brocha suave. Se pesa exactamente la muestra de comprimidos y se sitúan en el tambor. Se efectúan 100 rotaciones del tambor y se sacan del mismo. Se elimina el polvo libre de los comprimidos del mismo modo que se hizo al inicio de la prueba. La pesada se realiza con una precisión de ± 1 mg. El ensayo se realiza una única vez (para cada prototipo). Si la pérdida de masa es superior al 1%, se repite el ensayo otras dos veces y se calcula la media de los 3 resultados.

6.4.4. Resistencia a la rotura

La finalidad de este ensayo es la determinación de la resistencia de los comprimidos a la rotura, medida como la fuerza necesaria para provocar su rotura por aplastamiento, en condiciones definidas (posición del comprimido y forma de aplicación de la fuerza).

6.4.4.1. Utillaje

- Durómetro Dr. Schleuniger Pharmatron Model 5Y

6.4.4.2. Método

Se realiza siguiendo la metodología descrita en el apartado 2.9.8 Resistencia de los comprimidos a la rotura de la Real Farmacopea Española (*RFE, 2005f*). Se sitúa el comprimido en la mordaza y se aplica la fuerza. Se elimina cualquier fragmento que haya podido quedar antes de cada determinación. La muestra del ensayo es de 10 comprimidos.

6.4.5. Disolución

El objetivo de este ensayo es determinar la velocidad de disolución del principio activo de los comprimidos en unas condiciones definidas por la correspondiente monografía de farmacopea del principio activo de que se trate. Entre estas condiciones, se especifica (*RFE, 2005g*):

- el tipo de aparato a emplear.
- el medio de disolución de composición, volumen y temperatura definidos en la correspondiente monografía de farmacopea del principio activo de que se trate.
- la velocidad de rotación.
- el método de análisis para la cuantificación del p.a. disuelto
- la cantidad o las cantidades de principios activos que deben disolverse en un intervalo de tiempo prescrito.

6.4.5.1. Utillaje

- Aparato de disolución Erweka DT 80

6.4.5.2. Método

El ensayo disolución de los comprimidos de 50 mg de hidroclorotiazida se realizan de acuerdo con la monografía de la Farmacopea Americana (*USP, 2006*). Las condiciones del ensayo son las siguientes:

- Aparato tipo 1: 100 rpm
- Medio de disolución: ácido clorhídrico 0,1 N; 900 ml
- Tiempo: 60 minutos

Se determina la cantidad disuelta de hidroclorotiazida a a partir de las absorbancias al UV a la longitud de onda de absorbancia máxima de 272 nm de porciones filtradas de la solución de análisis, diluidas adecuadamente. No menos del 60% de la dosis de hidroclorotiazida de cada uno de los comprimidos analizados debe disolverse en 60 minutos.

6.5. Método analítico de la hidroclorotiazida por espectrofotometría

La valoración cuantitativa de la hidroclorotiazida en el ensayo de disolución se realiza por espectrofotometría.

Los espectrofotómetros utilizados para el estudio de las regiones del ultravioleta y del visible están constituidos por un medio óptico capaz de generar una luz policromática y por un dispositivo apropiado para la determinación de la absorbancia. A partir del valor de la absorbancia obtenido para cada concentración de la recta de calibrado se puede conocer la concentración de analito de las muestras problema.

6.5.1. Utillaje

- Aparato utilizado: espectrofotómetro Termo Spectronic Helios β

6.5.2. Método

Se sigue la siguiente metodología:

- Conectar el aparato i esperar unos minutos hasta que se estabiliza
- Seleccionar la función de trabajo determinando la longitud de onda fija
- Introducir los parámetros de trabajo donde la longitud de onda es de 272 nm
- Realizar el blanco con el diluyente HCl 0,1N
- Lectura de las muestras.

6.6. Validación del método analítico

La validación se puede definir como la obtención de pruebas adecuadamente documentadas y demostrativas de que un método analítico es lo suficientemente fiable para producir el resultado previsto dentro de unos intervalos definidos (AEFI, 2001). La FDA (*Guidelines on General Principles of process Validation, 1987*) la define como: “Establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes” y la Agencia Europea de Medicamentos, EMEA, por su parte lo hace como “process validation is the means of ensuring and providing evidence that processes are capable of consistently producing a finished product of the required quality” (*Note for Guidance on Process Validation, 2001*).

Según la Conferencia Internacional de Armonización ICH (*International Conference on Harmonization, 1996*) los criterios fundamentales de la validación analítica incluyen el cálculo de la precisión, la exactitud, los límites de detección y cuantificación, la selectividad, la linealidad, y el intervalo de análisis.

- *linealidad*: representa la proporcionalidad entre la concentración de analito y la respuesta del instrumento, en el intervalo de concentraciones de producto utilizadas para las cuales el método es satisfactorio.

Se expresa como la variación alrededor de la pendiente de la línea de regresión lineal o coeficiente de regresión lineal. Se calcula basándose en la relación matemática (cálculo de regresión lineal) obtenida en base a muestras con concentraciones variables de “analito” a las cuales se les ha aplicado el ajuste matemático de mínimos cuadrados.

Para calcular la linealidad se preparan muestras de concentraciones crecientes del principio activo.

- *precisión*: es el grado de dispersión entre los resultados individuales de un ensayo obtenidos al determinar un analito cuando éste se realiza repetidamente. La precisión es una medida del grado de repetibilidad del método analítico, realizado en condiciones normales y refleja el error aleatorio del método. Se expresa como la desviación estándar relativa o coeficiente de variación (CV).

$$CV(\%) = \frac{s}{x} \cdot 100$$

Donde: s es la desviación estándar de las muestras para cada concentración

x es la concentración media experimental

La precisión nos indica la distribución de los resultados alrededor de un valor medio o central, y se calcula para cada una de las concentraciones empleadas para el trazado de las rectas de calibración.

- *exactitud*: es la capacidad para obtener resultados próximos al verdadero, es decir expresa la proximidad entre el valor que se acepta convencionalmente como valor verdadero y el valor encontrado experimentalmente.

La exactitud es una medida del rigor del método analítico y refleja los posibles errores sistemáticos del método. Se expresa como el porcentaje de recuperación de una cantidad de “analito” añadida a la muestra, tanto a niveles superiores como inferiores a la concentración que se espera en la muestra.

- *límite de detección*: es la cantidad mínima de “analito” en una muestra que puede ser detectada pero no necesariamente ser cuantificada, en las condiciones experimentales definidas.

El límite de detección se calcula mediante la ecuación:

$$LD = \frac{3,3s}{P}$$

donde: s es la desviación estándar de la ordenada en el origen

P es la pendiente de la recta

- *límite de cuantificación*: es la menor concentración o cantidad de “analito” de una muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones experimentales establecidas. Caracteriza la habilidad de un procedimiento analítico para cuantificar adecuadamente un analito.

Para calcular el límite de cuantificación se emplea la ecuación:

$$LC = \frac{10s}{P}$$

donde: s es la desviación estándar de la ordenada en el origen

P es la pendiente de la recta

La validación del método analítico se realiza mediante la preparación y valoración de 5 rectas de calibración en días diferentes (valoración interdía), para detectar así la máxima variabilidad de la metódica.

Preparación de las rectas: se pesan individualmente y con exactitud cantidades crecientes de hidroclorotiazida para preparar las soluciones de concentraciones abarcando un intervalo que incluye la concentración teórica de la muestra problema (10-130%). Una vez pesada de la cantidad necesaria de hidroclorotiazida en una balanza analítica, los x mg se depositan en un matraz aforado de 100 ml. Se disuelve con 10 ml de etanol y se homogeneiza con ultrasonidos durante 5 min, se espera hasta conseguir la temperatura ambiente y se enrasa con HCl 0,1N. De esta solución se toma una alícuota de 2 ml y son llevados con exactitud a 100 ml en un matraz aforado con HCl 0,1 N.

Se leen las absorbancias de las muestras finales frente a blanco de medio de disolución y los datos, concentración y absorbancia, se relacionan estadísticamente en una hoja de cálculo de y se le aplica el test de regresión lineal por método de mínimos cuadrados. Se considera que el método es lineal si el coeficiente de regresión entre las dos variables es $\geq 0,99$.

La cuantificación de la hidroclorotiazida por espectrofotometría se lleva a cabo a partir de las rectas de calibración que correlacionan los valores de absorbancia obtenidos con las concentraciones teóricas obtenidas por pesadas diferentes. La concentración en las diferentes muestras problema se determina por interpolación de los valores de absorbancia obtenidos en la recta de calibración correspondiente.

6.7. Cinética de disolución

Para determinar cual es la cinética que explica mejor la disolución de los comprimidos que contienen hidroclorotiazida como trazador, los parámetros utilizados con mayor frecuencia se pueden clasificar en (*Lauroba J, 1998*):

- a) parámetros puntuales empíricos
- b) parámetros funcionales
- c) parámetros no funcionales: modelo independiente de la cinética del proceso.

Los parámetros puntuales empíricos son magnitudes medidas o calculadas directamente a partir de los datos experimentales, (p.ej. el tiempo que tarda en disolverse un determinado porcentaje de la dosis). No definen el proceso global de velocidad de disolución de un fármaco y son independientes de la función matemática que explica el proceso.

Los parámetros funcionales posibilitan una descripción más exacta y completa del curso evolutivo de un proceso de disolución: los datos experimentales se ajustan a modelos matemáticos. La estimación de estos parámetros requiere disponer de una función que describa con suficiente fiabilidad la cantidad de fármaco disuelto en cualquier momento (tiempo) de la experiencia. Estas funciones pueden clasificarse en dos grupos:

- con base fisicoquímica: procesos de orden cero y orden uno
- sin base fisicoquímica: ecuación de Weibull

Las funciones matemáticas son las siguientes:

Función de orden uno:

$$Q = Q_{\infty} \cdot (1 - e^{-k_d \cdot t}); \text{ en forma lineal: } \ln(Q_{\infty} - Q) = -k_d \cdot t + \ln Q_{\infty}$$

donde Q_{∞} : cantidad máxima susceptible de cederse

Q : cantidad de activo disuelta en tiempo t

K_d : constante de velocidad de disolución

La ecuación es una recta cuya inclinación, en valor absoluto, equivale a la constante que rige la velocidad del proceso

Función de orden cero:

$$Q_t = K_d \cdot t; \text{ en forma lineal: } Q_{\infty} - Q = -k_d \cdot t + Q_{\infty}$$

donde Q : cantidad de activo disuelta en un tiempo t

K_d : constante de velocidad de disolución

La representación gráfica de esta función es una recta cuya pendiente, en valor absoluto, corresponde al valor de la constante de la velocidad de disolución.

Función de Weibull

$$Q = Q_{\infty} \left[1 - e^{-\left(\frac{t}{t_d}\right)^{\beta}} \right]; \text{ en forma lineal: } \ln\left(\ln \frac{Q_{\infty}}{Q_{\infty} - Q}\right) = \beta \cdot \ln t - \beta \cdot \ln t_d$$

donde Q : cantidad de activo disuelta en un tiempo t

Q_{∞} : cantidad máxima susceptible de cederse

t_d : tiempo que tarda en cederse el 63,2 % de la cantidad máxima de activo susceptible de disolverse

β : parámetro de forma adimensional

También se utilizan parámetros independientes del modelo de disolución que siga el fármaco. Entre los más destacados figuran:

- la eficiencia de la disolución
- los momentos estadísticos.

La eficiencia es un parámetro que se calcula a partir de las curvas acumulativas de fármaco disuelto, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Eficiencia}\% = \frac{AUC_0^T}{Q_{\infty} \cdot T} \cdot 100$$

donde AUC_0^T es el valor del área bajo la curva acumulativa de disolución, desde tiempo cero hasta el último valor experimental (T), calculada a partir de:

$$AUC_0^T = \sum_0^T \frac{Q_n + Q_{n+1}}{2} \cdot \Delta t = \sum Q_i \cdot \Delta t$$

$Q_{\infty} \cdot T$ es el área del rectángulo delimitado por el porcentaje máximo disuelto (Q_{∞}) y el tiempo T correspondiente al último punto experimental.

La eficiencia de disolución es un parámetro adimensional.

Los momentos estadísticos, se basan en el mismo concepto que estudia la farmacocinética. El proceso global de disolución corresponde a una gran masa de moléculas de fármaco, y el hecho que se disuelva primero una u otra molécula es un proceso donde el azar es quién determina cuáles son las moléculas que se disolverán y cuáles las que permanecerán en estado sólido durante un tiempo determinado. De esta manera, el tiempo de residencia del fármaco en estado sólido a lo largo del proceso de disolución puede considerarse, desde un punto de vista estadístico, como una variable aleatoria, cuyo valor más representativo es su media, es decir, el tiempo de residencia o de disolución (*MDT*).

La aplicación de los momentos estadísticos a los estudios de velocidad de disolución fue propuesta por Brockmeier a partir de las curvas acumulativas de las cantidades disueltas en función del tiempo, por aplicación de la siguiente ecuación:

$$MDT = \frac{\sum t_i \cdot \Delta Q}{Q_\infty}$$

donde $\sum t_i \cdot \Delta Q$ es la suma del producto de los incrementos de las cantidades de fármaco disuelto a cada intervalo de tiempo considerado por los tiempos medios correspondientes a todos los intervalos de tiempo utilizados.

Q_∞ es la cantidad máxima disuelta de fármaco.

6.7.1. Tratamiento de los datos experimentales del ensayo de cinética de disolución.

En los estudios de la velocidad de disolución el tratamiento de los datos experimentales se realiza a partir de una tabla experimental de cantidad de activo disuelta acumulada en función del tiempo.

A estos datos se ajustan las funciones representativas de los modelos de disolución, expresadas de manera que la variable dependiente sea común en todas ellas.

6.7.2. Elección del modelo de cinética de disolución

Los ajustados de las funciones se realizan por regresión no lineal mediante el programa informático Winnolin (Software). Como criterio discriminatorio de los modelos se utiliza el criterio de información de Akaike (Akaike's Information Criterion, AIC) (Yamaoka, 1978) basado en la siguiente ecuación:

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

donde: n es el número de pares de valores experimentales

SSQ es la suma de los cuadrados residuales

p es el nombre de parámetros de la función de ajustado

La función que presente el menor valor de AIC es la que, estadísticamente, explica mejor el proceso de disolución.

Los estudios de velocidad de disolución se deben realizar con un número mínimo de seis replicados para cada lote.

6.8. Metodología SeDeM

(Pérez, 2006, Suné, 2005)

Es una nueva metodología de aplicación en estudios de preformulación de comprimidos que consiste en determinar las características de una sustancia pulverulenta, sea como principio activo o como excipiente, y si estas permiten utilizarla en compresión directa.

Con el perfil obtenido por el método SeDeM se pueden detectar las características que pueden dificultar o favorecer la compresión directa de un determinado polvo o masa granular, facilitando de este modo la formulación del producto final.

Este método se basa en la selección y obtención de una serie de parámetros que han de ser significativos y adecuados en relación con la tecnología de la compresión prefijada; asimismo

han de ser fáciles de determinar, tanto a nivel de cálculo como de metodología experimental requerida para obtenerlos.

6.8.1. Parámetros considerados

- Parámetros dimensionales:
 - Volumen aparente antes de sedimentar → Densidad aparente (ver apartado 6.2.3)
 - Volumen aparente después de sedimentar → Densidad compactada (ver apartado 6.2.3)

- Parámetros de compresibilidad:
 - Índice de Carr (ver apartado 6.2.3)
 - Índice de esponjosidad: se puede definir como la porosidad intraparticular de una mezcla pulverulenta o granular (*Font, 1962*) y se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula matemática:
$$Ie = \left(\frac{Dc - Da}{Dc * Da} \right)$$
 - Índice de cohesividad (Icd). Se comprime directamente la sustancia a estudiar, por lo cual se utiliza una máquina de comprimir excéntrica (máquina Bonals mod. B-MT), como se recomienda en el método SeDeM (*Suné, 2005*). El ensayo consiste en obtener cinco comprimidos de un gramo de peso final, biconvexos y oblongos, de 19 x 10 mm aplicando la máxima fuerza posible ejercida de forma manual. Se determina la resistencia a la rotura en Newtons.

- Parámetros de deslizamiento/fluidez:
 - Índice de Hausner (ver apartado 6.2.3)
 - Ángulo de reposo (ver apartado 6.2.3)
 - Tiempo de deslizamiento (ver apartado 6.2.3)

- Parámetros de lubricación/estabilidad:
 - Humedad relativa. Se determina la pérdida de masa por desecación según lo descrito en la monografía 2.2.32 de la *Real Farmacopea Española (2002a)*
Utillaje: Estufa Selecta ® a 105 ± 2 °C, hasta peso constante
 - Higroscopicidad: incremento de peso de la muestra mantenida en un cristizador en un ambiente del 76% (± 2 %) de humedad relativa y a una temperatura de 24 °C durante 24 horas.

- Parámetros de lubricación/dosificación:
 - % de partículas < 50 µm. Método general de la monografía 2.9.12 de la *Real Farmacopea Española (2002b)*, para la determinación de partículas por tamizado. Se determina el % de partículas que pasan por el tamiz de 50 µm de luz, sometido a vibración durante 10 min
 - Índice de homogeneidad (I_θ). Determina la homogeneidad del tamaño de las partículas al intervalo de las fracciones consideradas. Se aplica el método general de la monografía 2.9.12 de la *Real Farmacopea Española (2002b)*. Se someten la escala de tamices a vibración durante 10 min con 100 g de muestra. Los tamices utilizados son los de 0,355 mm 0,212 mm, 0,100 mm, 0,050mm de luz. A partir de los datos experimentales se calcula el I_θ mediante la siguiente ecuación:

$$I\theta = F_m / [100 + (d_m - d_{m-1}) \cdot F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m) \cdot F_{m+1} + \dots + (d_m - d_{m-n}) \cdot F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m) F_{m+n}]$$

Donde :

F_m : % de partículas comprendidas en el intervalo mayoritario

F_{m-1} : % de partículas comprendidas en el intervalo inmediato inferior al mayoritario

F_{m+1}: % de partículas comprendidas en el intervalo inmediato superior al mayoritario

N : n° de orden de la fracción considerada dentro de una serie respecto la mayoritaria

d_m : diámetro promedio de las partículas de la fracción mayoritaria

d_{m-1} : diámetro promedio de las partículas de la fracción del intervalo inmediato inferior al mayoritario

d_{m+1}: diámetro promedio de las partículas de la fracción del intervalo inmediato superior al mayoritario

6.8.2. Expresión de los resultados

Los valores numéricos de los parámetros de los prototipos en estudio, obtenidos experimentalmente mediante aplicación de las metodologías y fórmulas correspondientes, se trasladan a una escala del 0 al 10, considerando 5 como el valor mínimo aceptable. La conversión del valor obtenido experimentalmente al valor de la escala, se calcula teniendo en cuenta los valores límite para el parámetro correspondiente, estos valores límites se extraen de bibliografía especializada. El cálculo se realiza aplicando una fórmula matemática véase Tabla 10.1. Finalmente, los resultados se expresan mediante una representación gráfica de los valores transformados, denominada Diagrama SeDeM

6.8.3. Diagrama SeDeM

El diagrama SeDeM se representa por un polígono regular circunscrito, formado por la unión de los radios de la circunferencia correspondiente. Los valores obtenidos mediante la conversión matemática de los resultados experimentales de cada uno de los parámetros estudiados, se representa en los radios correspondientes del Diagrama SeDeM, cada valor en un radio. De esta forma se obtiene una figura característica del producto objeto de estudio (polvo o granulado) que conjuntamente con el valor correspondiente de cada uno de los parámetros, permite determinar la aceptabilidad de éste para la compresión directa, así como sus deficiencias o parámetros “a mejorar” para tal objetivo. El número de radios será igual al número de parámetros estudiados (Fig. 6.4).

6.8.4. Índices de aceptación

- **Índice Paramétrico (IP):** $IP = n^{\circ}P \geq 5 / n^{\circ} PT$
 $n^{\circ} P \geq 5$: número de parámetros con un valor igual o superior a 5
 $n^{\circ} PT$: número total de parámetros estudiados
El límite de aceptabilidad corresponde a $IP = 0,5$

- **Índice de Perfil Paramétrico (IPP):** = media aritmética de los parámetros estudiados
El límite de aceptabilidad corresponde a $IPP = 5$

- **Índice de Buena Compresión (IGC):** $IGC = IPP \cdot f$

f = factor de fiabilidad = Área del Polígono Regular / Área del Círculo

f indica que como más parámetros se estudien, mejor es la fiabilidad del método. Si

(nº parámetros $\rightarrow \infty$) $\rightarrow (f \rightarrow 1)$

El límite de aceptabilidad corresponde a $IGC = 5$

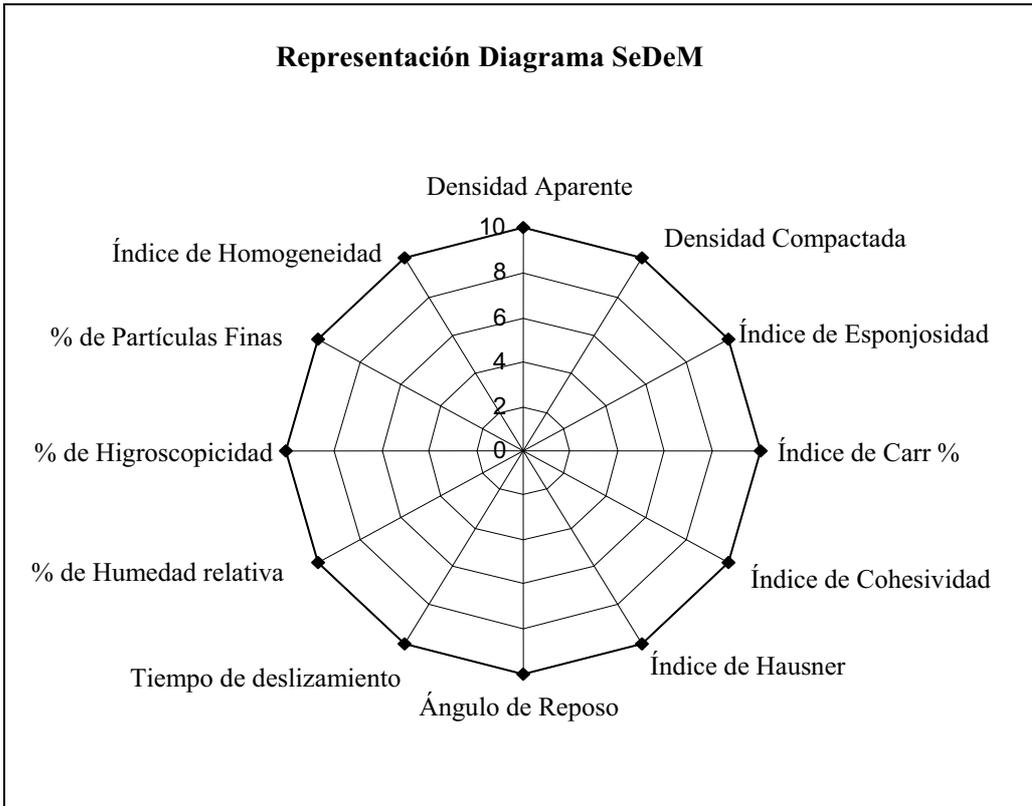


Fig. 6.4. Representación del diagrama SeDeM

Resultados

7. ESTUDIOS PRELIMINARES

La primera etapa en el diseño de un nuevo excipiente tecnoprocesado es la de determinar la composición cuali y cuantitativa de sus componentes.

Así, en el caso que nos ocupa, la selección de componentes se realiza atendiendo a las buenas propiedades de flujo de uno de los componentes, y a la buena compresibilidad del segundo componente. Ambos requisitos son necesarios en un excipiente para compresión directa; en este sentido, se espera obtener a partir de la asociación propuesta una o varias composiciones definidas, en las que ambas propiedades se complementen y confieran al preparado final un comportamiento optimizado en lo referente a las especificaciones requeridas y exigibles a un buen excipiente de compresión directa.

7.1. Mezclas físicas

Para determinar el % de cada uno de los componentes (celulosa microcristalina y fosfato dicálcico dihidratado) en la composición final del excipiente tecnoprocesado, se realizan mezclas de 25, 35, 45, 55, 65 y 75% de celulosa microcristalina y la correspondiente cantidad hasta el 100% de mezcla de fosfato dicálcico dihidratado (Tabla 7.1)

Mezclas	Fosfato dicálcico dihidratado	Celulosa microcristalina
	%	%
a	25	75
b	35	65
c	45	55
d	55	45
e	65	35
f	75	25

Tabla 7.1. Composición de las mezclas físicas

7.1.1. Obtención de las mezclas físicas.

Las mezclas físicas objeto de estudio se preparan de la siguiente manera:

- Tamización de los diluyentes a través de un tamiz de luz de malla de 2 mm
- Mezcla de los dos diluyentes durante 10 min en una mezcladora tipo Túbula

Se preparan lotes de 600 g.

7.1.2. Resultados experimentales de las mezclas físicas

7.1.2.1. *Parámetros reológicos*

7.1.2.1.1. Ángulo de reposo

En la Tabla 7.2 se exponen los valores medios de tres determinaciones del ángulo de reposo, para las 6 mezclas físicas estudiadas, realizadas según la metodología descrita en el apartado 6.2.1.

Mezcla física (fosfato/celulosa) %	Ángulo de reposo (°)			Velocidad de deslizamiento (g/s)
	promedio	±	d.e.	
a (25/75)	45,55	±	0,46	∞
b (35/65)	43,23	±	0,56	∞
c (45/55)	41,67	±	0,38	∞
d (55/45)	37,53	±	0,32	17,48
e (65/35)	36,49	±	0,45	28,22
f (75/25)	34,87	±	0,49	32,41

Tabla 7.2. Valores de ángulo de reposo y velocidad de deslizamiento de las mezclas físicas

Los criterios de aptitud a fluir basados en el ángulo de reposo son los siguientes (*Carr, 1965*):

Aptitud al flujo	Ángulo de reposo (°)
Excelente	25-30
Correcta	31-35
Bastante correcta (no es necesaria la facilitación)	36-40
Aceptable (riesgo de bloqueo)	41-45
Mediocre (necesaria la facilitación por agitación o vibración)	46-55
Muy mediocre	56-65
Extremadamente mediocre	> 66

Tabla 7.3. Criterios de valoración para el ángulo de reposo.

Los resultados obtenidos para las diferentes mezclas estudiadas muestran las diferencias existentes respecto a la capacidad de fluir de las mismas. Las tres mezclas con una mayor proporción de fosfato dicálcico dihidratado, d, e y f, presentan una aptitud entre correcta y bastante correcta, mientras que las tres mezclas físicas donde la celulosa microcristalina predomina, a, b y c, presentan una aptitud al flujo menor, considerada como aceptable.

7.1.2.1.2. Velocidad de deslizamiento

En la Tabla 7.2 se exponen los valores medios de tres determinaciones de la velocidad de deslizamiento realizados según metodología descrita en 6.2.2, de las 6 mezclas físicas objeto de estudio.

Se aprecia, para los prototipos estudiados, la misma tendencia que para el ángulo de reposo. En las mezclas con celulosa microcristalina como diluyente predominante no es posible la determinación de la velocidad de deslizamiento y presentan en consecuencia un tiempo de deslizamiento infinito. En las restantes mezclas físicas estudiadas, la velocidad de deslizamiento aumenta a medida que también lo hace la proporción de fosfato dicálcico dihidratado.

7.1.2.1.3. *Índice de Hausner e Índice de Compresibilidad*

Los criterios de valoración para ambos índices son los siguientes (Carr, 1965):

Índice de Hausner	Aptitud al flujo	Índice de Compresibilidad (%)
1,00-1,11	Excelente	1-10
1,12-1,18	Correcta	11-15
1,19-1,25	Bastante correcta	16-20
1,26-1,34	Aceptable	21-25
1,35-1,45	Mediocre	26-31
1,46-1,59	Muy mediocre	32-37
>1,60	Extremadamente mediocre	>38

Tabla 7.4. Criterios de valoración para el Índice de Hausner e Índice de Compresibilidad

Los resultados de los ensayos de ambos índices se exponen en la Tabla 7.5.

Mezcla física (fosfato/celulosa) %	IH	IC
a (25/75)	1,31	24
b (35/65)	1,32	24
c (45/55)	1,29	22
d (55/45)	1,26	21
e (65/35)	1,25	20
f (75/25)	1,24	19

Tabla 7.5. Resultados del Índice de Hausner (IH) e Índice de Compresibilidad (IC) de las mezclas físicas

Los resultados experimentales obtenidos a partir de las diferentes mezclas físicas estudiadas sugieren una cierta tendencia a la mejora de la aptitud al flujo a medida que el % de fosfato dicálcico dihidratado aumenta en la composición de las mezclas.

Únicamente la mezcla f con un 25% de celulosa microcristalina y un 75% de fosfato dicálcico dihidratado puede comprimirse según lo descrito en el apartado 6.3. Las mezclas d y e que corresponden respectivamente a 35-65% y 45-55% de celulosa microcristalina y fosfato dicálcico dihidratado necesitan de la adición de un 0,5% de estearato magnésico para poder comprimir debido a problemas de llenado uniforme de la matriz. Con las mezclas físicas

restantes (a, b y c), no es posible realizar la compresión en las condiciones de dimensiones (diámetro del punzón = 1cm) y peso final (350mg) previamente establecidas a fin de poder realizar los correspondientes estudios comparativos, debido a que los valores de volumen aparente de estas 3 últimas mezclas no permiten poder cumplir con los requisitos de peso establecidos.

7.1.2.2. Representación de Heckel

La representación de Heckel de las diferentes mezclas físicas se muestra en la Fig. 7.1.

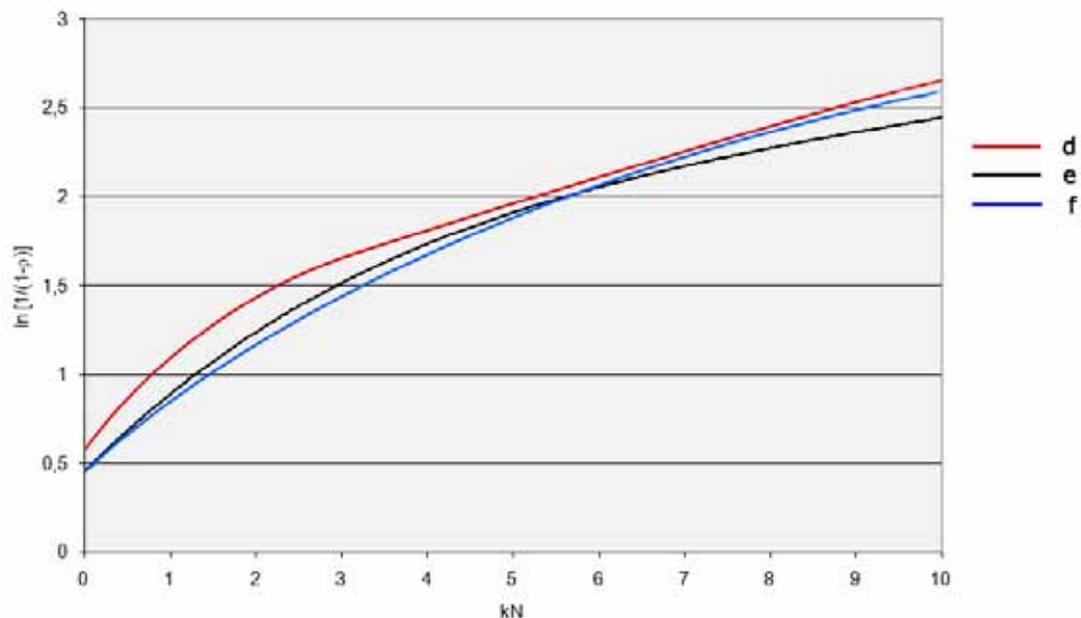


Fig. 7.1. Representación de Heckel de las mezclas físicas

La representación de Heckel permite la interpretación de los mecanismos de unión interparticulares en un proceso de compresión. Asimila la compresión a un proceso cinético de orden uno, donde los poros del lecho del polvo y la presión aplicada sobre éste equivalen a la concentración de reactivo y al tiempo, respectivamente.

En la práctica, el interés de la ecuación radica en la posibilidad de establecer el mecanismo de deformación predominante para un determinado material. Así, la obtención de trazados rectilíneos en la representación de Heckel, indica que el comprimido se forma, prácticamente, por deformación plástica. La presencia de tramos curvos a presiones bajas, seguidos de un

cambio aparente de la pendiente de la representación gráfica es indicativo de deformación por fragmentación particular.

Las tres mezclas físicas estudiadas presentan gráficos muy similares, observándose a fuerzas de compresión bajas un comportamiento por fragmentación, y a presiones superiores a 4 kN un comportamiento por deformación plástica.

7.1.2.3. *Parámetros farmacotécnicos*

7.1.2.3.1. Resistencia a la rotura

En la Tabla 7.6 se exponen los valores medios del ensayo de la resistencia a la rotura realizada según método descrito en el apartado 6.4.4 sobre comprimidos obtenidos a tres diferentes fuerzas de compresión a partir de las mezclas físicas.

Mezcla física (F/C) %	Fuerza de compresión aplicada					
	5 kN		10 kN		15 kN	
	promedio(N) ± d.e.	c.v.	promedio(N) ± d.e.	c.v.	promedio(N) ± d.e.	c.v.
a (25/75)						
b (35/65)						
c (45/55)						
d (55/45)	81,40 ± 5,84	7,18	141,10 ± 5,40	3,83	165,5 ± 6,06	3,66
e (65/35)	57,80 ± 0,83	1,44	106,3 ± 5,54	5,27	145,00 ± 5,41	3,74
f (75/25)	25,27 ± 1,55	6,16	56,61 ± 2,17	3,83	83,63 ± 9,50	11,36

Tabla 7.6. Valores de resistencia a la rotura de las mezclas físicas

Se observa una disminución de la resistencia a la rotura a medida que el porcentaje de celulosa microcristalina disminuye en la mezcla final, posiblemente debido al tipo de comportamiento que presentan los diferentes componentes frente a la compresión. Mientras que la celulosa presenta un claro comportamiento por deformación plástica, el fosfato compacta por fragmentación, lo que conlleva al aumentar la proporción de este último en los prototipos estudiados, una menor eficacia o efectividad de la presión aplicada. Se observa que en la mezcla

física f, los comprimidos obtenidos con la fuerza de compresión más baja estudiada, 5 kN, presentan unos valores de resistencia a la ruptura bajos.

7.1.2.3.2. Friabilidad

En Tabla 7.7 se exponen los valores correspondientes al ensayo de friabilidad realizado de acuerdo con la técnica descrita en el apartado 6.4.3.

Mezcla física (F/C) %	Fuerza de compresión aplicada		
	5 kN	10 kN	15 kN
a (25/75)			
b (35/65)			
c (45/55)			
d (55/45)	0,35	0,33	0,26
e (65/35)	0,49	0,42	0,21
f (75/25)	1,76	1,16	0,67

Tabla 7.7. Valores de friabilidad de las mezclas físicas (%).

El ensayo se realiza sobre una muestra de 20 comprimidos de acuerdo a lo que establece la RFE para comprimidos de peso medio < 650mg (en concreto, 350mg).

La friabilidad se expresa como pérdida de masa global de los 20 comprimidos sometidos a ensayo en el correspondiente aparato normalizado, y se calcula como porcentaje de masa perdido respecta a la masa inicial. De forma general, para la mayor parte de productos se consideran aceptables valores de friabilidad $\leq 1\%$.

En el presente estudio, los resultados del ensayo de friabilidad obtenidos para los comprimidos elaborados con las diferentes mezclas físicas muestran la tendencia observada en la resistencia a la ruptura, este ensayo en para la mezcla física f presenta unos valores “incorrectos” es decir una friabilidad superior al 1% aunque con ausencia de ruptura de comprimidos.

7.1.2.3.3. Uniformidad de masa

En la Tabla 7.8 se exponen los valores del peso medio de los comprimidos sometidos al ensayo de uniformidad de masa, realizado de acuerdo con la técnica descrita en el apartado 6.4.2.

Mezcla física (F/C) %	Fuerza de compresión aplicada					
	5 kN		10 kN		15 kN	
	promedio ± d.e.	c.v.	promedio ± d.e.	c.v.	promedio ± d.e.	c.v.
a (25/75)						
b (35/65)						
c (45/55)						
d (55/45)	346,54 ± 2,88	0,83	344,65 ± 2,18	0,63	352,65 ± 2,18	0,61
e (65/35)	356,13 ± 2,45	0,69	344,45 ± 5,24	1,52	351,90 ± 2,56	0,73
f (75/25)	342,00 ± 2,57	0,75	343,05 ± 4,07	1,19	344,10 ± 2,31	0,67

Tabla 7.8. Valores de uniformidad de masa de las mezclas físicas

Los resultados obtenidos en este ensayo no muestran diferencias destacables para los comprimidos elaborados con las diferentes mezclas físicas objeto de estudio. Este hecho permite confirmar que, en todos los casos se obtienen unas correctas características de flujo que propician un llenado homogéneo de la matriz (constancia del peso medio en cada ensayo individual y mínima dispersión del mismo, acorde con los bajos valores de los correspondientes coeficientes de variación).

7.1.2.3.4. Disgregación

En la Tabla 7.18 se exponen los valores correspondientes al ensayo de disgregación (realizado según método descrito en el apartado 6.4.1 de comprimidos elaborados a las tres fuerzas programadas, a partir de las diferentes mezclas físicas objeto de estudio.

Mezcla física (F/C) %	Fuerza de compresión aplicada		
	5 kN	10 kN	15 kN
a (25/75)			
b (35/65)			
c (45/55)			
d (55/45)	5	25	30
e (65/35)	5	22	30
f (75/25)	4	20	25

Tabla 7.9. Valores de disgregación para las mezclas físicas (s)

De acuerdo con lo descrito en (*RFE, 2005c*), la disgregación se considera terminada cuando:

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

Los tiempos de disgregación en los comprimidos elaborados a la fuerza de 5 kN presentan valores muy similares, sin embargo para los obtenidos a las dos otras fuerzas estudiadas se observa una tendencia a la disminución de dicho parámetro a medida que la cantidad de fosfato dicálcico dihidratado aumenta en la mezcla. Este hecho podría deberse a que el fosfato es soluble en agua y facilita la disgregación del comprimido.

7.1.2.3.5. Índice de cohesión

El índice de cohesión permite cuantificar la efectividad tecnológica del proceso de la compresión en relación a la cohesión interparticular obtenida. Es un número adimensional muy útil para comparar la aptitud a la compresión de diferentes productos entre si (*Guyot, 1992*).

La expresión que define el índice de cohesión es la siguiente:

$$IC = \frac{\text{Resistencia a la ruptura (N)}}{\text{Fuerza punzón superior (N)}} \times 10^5$$

Una formulación es correcta en relación a este parámetro si existe una correlación directa entre la fuerza de compresión ejercida y el índice de cohesión. No obstante, toda formulación presenta un límite en relación a la cohesividad que es importante conocer, ya que el exceso de energía desarrollado durante la compresión puede ser causa de diferentes problemas tecnológicos tales como “capping”, laminación, etc.

En la Tabla 7.10 se exponen los valores del índice de cohesión calculados para comprimidos obtenidos a partir de las mezclas físicas a, b, c, d, e y f sometidas a las tres diferentes fuerzas de compresión programadas.

Mezcla física (F/C) %	Fuerza de compresión aplicada		
	5 kN	10 kN	15 kN
a (25/75)			
b (35/65)			
c (45/55)			
d (55/45)	1110,74	1282,73	1596,08
e (65/35)	973,15	1063,05	1111,53
f (75/25)	557,33	539,05	514,29

Tabla 7.10. Valores del Índice de Cohesión para las mezclas físicas.

El incremento del % de celulosa en la composición de los prototipos estudiados se correlaciona con una tendencia al incremento de los valores del índice de cohesión de los mismos. Este hecho puede ser atribuible al comportamiento de deformación plástica de la celulosa microcristalina en el proceso de compresión, que permite obtener mayor cohesividad.

7.2. Prototipo excipiente tecnoprocesado

En paralelo se ensayan las mezclas físicas anteriormente descritas pero sometidas a un proceso de granulación por vía húmeda con objeto de mejorar sus características farmacotécnicas. Dichos granulados constituyen los primeros prototipos del proyecto.

La composición cuantitativa y las condiciones operativas de elaboración de los mencionados prototipos se exponen en la Tabla 7.11. Como puede apreciarse, se fijan tres parámetros de elaboración:

- volumen de la solución aglutinante (300ml)
- concentración de la solución aglutinante (povidona 3% p/p; dicho porcentaje se resta de la cantidad de fosfato dicálcico dihidratado correspondiente)
- tiempo de amasado (2 minutos)

Prototipos	Fosfato dicálcico hidratado	Celulosa microcristalina	Povidona	Volumen solución aglutinante	Tiempo de amasado
	%	%	%	ml	min
A	22	75	3	300	2
B	32	65	3	300	2
C	42	55	3	300	2
D	52	45	3	300	2
E	62	35	3	300	2
F	72	25	3	300	2

Tabla 7.11. Composición de los diferentes prototipos y condiciones de granulación

Se preparan lotes de 600 g. La técnica de preparación de los diferentes prototipos se realiza de acuerdo con lo descrito en el apartado 6.1.

7.2.1. Resultados experimentales de los estudios preliminares

7.2.1.1. *Parámetros reológicos*

7.2.1.1.1. Ángulo de reposo.

En la Tabla 7.12 se exponen los valores medios de tres determinaciones del ángulo de reposo, para los 6 prototipos estudiados, realizadas según la metodología descrita en el apartado 6.2.1.

Prototipo (fosfato/celulosa) %	Ángulo de reposo (°)		Velocidad de deslizamiento (g/s)
	promedio ± d.e.	cv	
A (22/75)	27,84 ± 0,45	1,62	38,96
B (32/65)	26,79 ± 0,44	1,64	40,99
C (42/55)	24,49 ± 1,00	4,08	43,06
D (52/45)	25,98 ± 0,31	1,19	41,64
E (62/35)	27,15 ± 0,91	3,35	44,6
F (72/25)	24,44 ± 0,09	0,36	46,98

Tabla 7.12. Valores del ángulo de reposo y velocidad de deslizamiento de los prototipos

Todos los prototipos presentan una excelente aptitud a fluir; dos de ellos presentan incluso un ángulo de reposo inferior al considerado como límite en el trabajo de Carr (*Carr, 1965*) Tabla 7.2.

7.2.1.1.2. Velocidad de deslizamiento

En la Tabla 7.12 se exponen los valores medios de tres determinaciones de la velocidad de deslizamiento realizados según metodología descrita en 6.2.2, de los 6 prototipos objeto de estudio.

Se aprecia, para los prototipos estudiados, la misma tendencia que para el ángulo de reposo (valores superiores de la velocidad de deslizamiento para los prototipos C y F).

7.2.1.1.3. Índice de Hausner e Índice de Compresibilidad

Los resultados de los ensayos de ambos índices se exponen en la Tabla 7.13.

Prototipo (fosfato/celulosa) %	IH	IC
A (22/75)	1,26	17
B (32/65)	1,25	17
C (42/55)	1,24	18
D (52/45)	1,23	18
E (62/35)	1,23	19
F (72/25)	1,22	18

Tabla 7.13. Resultados del Índice de Hausner (IH) e Índice de Compresibilidad (IC) de los prototipos

Los resultados experimentales obtenidos a partir de los diferentes prototipos estudiados sugieren una cierta tendencia a la mejora de la aptitud al flujo a medida que el % de fosfato dicálcico dihidratado aumenta en la composición de las mezclas. No obstante, al tratarse de granulados, las diferencias entre ellos son mínimas debido a que la falta de aptitud para el flujo de la celulosa queda "enmascarada" en la nueva estructura particular.

7.2.1.1.4. *Granulometría*

En la Tabla 7.14 se muestran los valores obtenidos para determinar la tenuidad de acuerdo con la metodología descrita en el apartado 6.2.4.

Prototipo (fosfato/celulosa) %	Tamices (luz de malla mm)							
	base	0,05	0,1	0,15	0,2	0,355	0,4	0,6
A (22/75)	1,9	5,2	15,1	22,1	36,9	72,7	97,3	100
B (32/65)	1,5	4,7	15,8	22,5	39,5	73,3	97,2	100
C (42/55)	1,6	5,2	15,5	22,1	39,8	80	97,6	100
D (52/45)	1,8	5,3	15,9	22,9	41,6	76	97,6	100
E (62/35)	2,3	5,6	15,3	24,4	40,1	73,2	96,2	100
F (72/25)	2,2	5,6	15	21,6	37,4	74,6	96,7	100

Tabla 7.14. % en peso (acumulado) retenido en los tamices cuya luz en mm se especifica

A partir de los resultados obtenidos en el ensayo de granulometría se observa que todos los prototipos estudiados presentan distribuciones del tamaño de partícula muy similares entre sí, (> 75% de las partículas presentan tamaño promedio comprendido entre 0,15-0,4mm).

7.2.1.2. *Representación de Heckel*

En la Fig. 7.2 se muestran los gráficos de Heckel obtenidos para cada uno de los prototipos estudiados.

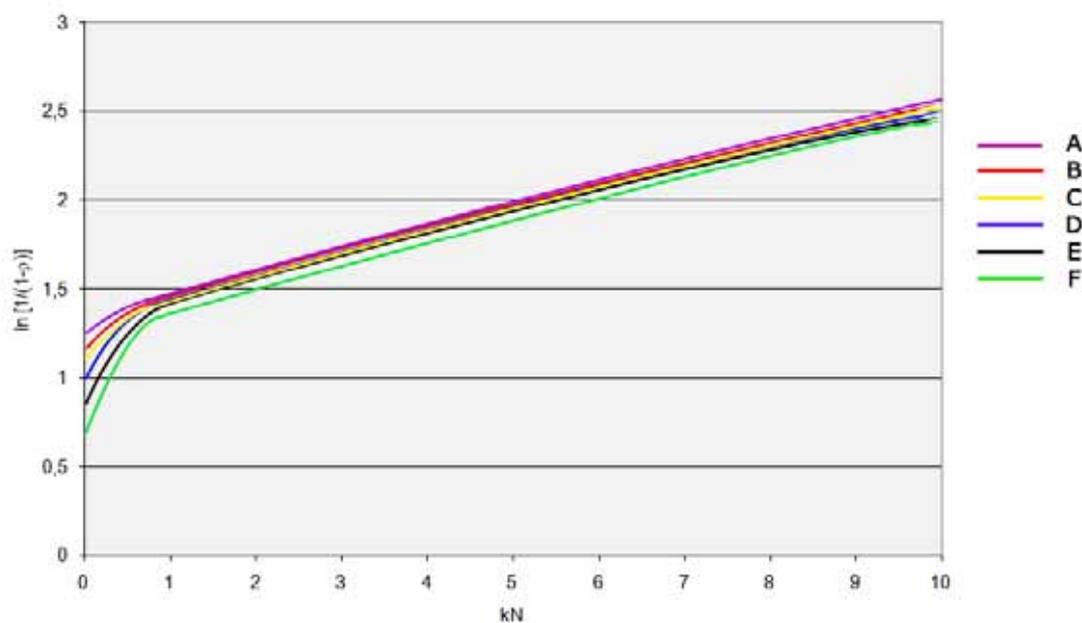


Fig. 7.2. Representación de Heckel de los 6 prototipos estudiados.

Se observa un mayor comportamiento por fragmentación en los prototipos que presentan como diluyente mayoritario el fosfato dicálcico dihidratado, y en cambio un comportamiento más plástico en aquellos prototipos donde la celulosa microcristalina es el diluyente mayoritario.

7.2.1.3. *Parámetros farmacotécnicos*

7.2.1.3.1. Resistencia a la rotura

En la Tabla 7.15 se exponen los valores medios del ensayo de la resistencia a la rotura realizada según método descrito en el apartado 6.4.4. sobre comprimidos obtenidos a tres diferentes fuerzas de compresión.

Prototipo (F/C) %	Fuerza de compresión aplicada					
	5 kN		10 kN		15 kN	
	promedio ± d.e.	c.v.	promedio ± d.e.	c.v.	promedio ± d.e.	c.v.
A (22/75)	66,30 ± 3,64	5,14	136,80 ± 2,95	2,15	196,90 ± 3,13	1,59
B (32/65)	63,60 ± 2,60	4,28	120,60 ± 2,67	2,21	189,40 ± 3,29	2,06
C (42/55)	61,30 ± 1,92	3,13	129,60 ± 5,27	4,07	178,20 ± 7,54	4,48
D (52/45)	60,80 ± 3,90	6,41	120,30 ± 4,09	3,40	175,90 ± 3,91	2,22
E (62/35)	63,90 ± 2,98	4,67	125,60 ± 3,65	2,90	173,80 ± 5,86	3,37
F (72/25)	60,80 ± 3,77	5,04	118,60 ± 4,00	2,61	170,10 ± 3,29	1,61

Tabla 7.15. Valores de resistencia a la rotura de los prototipos

Se observa una disminución de la resistencia a la rotura a medida que el porcentaje de celulosa microcristalina disminuye en la mezcla final, posiblemente debido al tipo de comportamiento que presentan los diferentes componentes frente a la compresión. Mientras que la celulosa presenta un claro comportamiento por deformación plástica, el fosfato compacta por fragmentación, lo que conlleva al aumentar la proporción de este último en los prototipos estudiados, una menor eficacia o efectividad de la presión aplicada. No obstante en todos los casos, los valores obtenidos de resistencia a la rotura son aceptables (especialmente cuando se tratan a fuerza media y alta) para la elaboración de comprimidos de disgregación rápida.

7.2.1.3.2. *Friabilidad*

En la Tabla 7.16 se exponen los valores correspondientes al ensayo de friabilidad realizado de acuerdo con la técnica descrita en el apartado 6.4.3.

Prototipo (F/C) %	Fuerza de compresión aplicada		
	5 kN	10 kN	15 kN
A (22/75)	0,45	0,32	0,24
B (32/65)	0,44	0,30	0,24
C (42/55)	0,40	0,25	0,26
D (52/45)	0,48	0,31	0,32
E (62/35)	0,42	0,36	0,26
F (72/25)	0,44	0,29	0,17

Tabla 7.16. Valores de friabilidad de los prototipos (%)

El ensayo se realiza sobre una muestra de 20 comprimidos de acuerdo a lo que establece la RFE para comprimidos de peso medio < 650mg (en concreto, 350mg).

En el presente estudio, los resultados del ensayo de friabilidad obtenidos para los comprimidos elaborados con los diferentes prototipos a las tres fuerzas de compresión programadas, pueden calificarse como "satisfactorios" desde el punto de vista del ensayo de friabilidad.

7.2.1.3.3. Uniformidad de masa

En la Tabla 7.17 se exponen los valores del peso medio de los comprimidos sometidos al ensayo de uniformidad de masa, realizado de acuerdo con la técnica descrita en el apartado 6.4.2.

Prototipo (F/C) %	Fuerza de compresión aplicada					
	5 kN		10 kN		15 kN	
	promedio ± d.e.	c.v.	promedio ± d.e.	c.v.	promedio ± d.e.	c.v.
A (22/75)	349,65 ± 2,43	0,69	350,47 ± 2,98	0,85	350,96 ± 2,98	0,85
B (32/65)	353,36 ± 3,29	0,94	354,29 ± 1,86	0,53	352,90 ± 2,53	0,72
C (42/55)	354,28 ± 2,32	0,42	355,77 ± 1,86	0,53	354,13 ± 1,87	0,52
D (52/45)	350,46 ± 1,86	0,53	349,83 ± 2,01	0,57	350,32 ± 1,98	0,36
E (62/35)	352,42 ± 2,11	0,60	353,19 ± 2,35	0,67	353,43 ± 3,30	0,93
F (72/25)	351,65 ± 1,66	0,47	351,70 ± 2,72	0,77	347,30 ± 1,45	0,67

Tabla 7.17. Valores de uniformidad de masa de los prototipos

Los resultados obtenidos en este ensayo no muestran diferencias destacables para los comprimidos elaborados con los diferentes prototipos objeto de estudio. Este hecho permite confirmar que, en todos los casos se obtienen unas correctas características de flujo que propician un llenado homogéneo de la matriz (constancia del peso medio en cada ensayo individual y mínima dispersión del mismo, acorde con los bajos valores de los correspondientes coeficientes de variación).

7.2.1.3.4. Disgregación

En la Tabla 7.18 se exponen los valores correspondientes al ensayo de disgregación (realizado según método descrito en el apartado 6.4.1), de comprimidos elaborados a las tres fuerzas programadas, a partir de los diferentes prototipos objeto de estudio.

Prototipo (F/C) %	Fuerza de compresión aplicada		
	5 kN	10 kN	15 kN
A (22/75)	3	30	50
B (32/65)	4	28	53
C (42/55)	2	27	40
D (52/45)	3	24	35
E (62/35)	4	20	32
F (72/25)	4	20	28

Tabla 7.18. Valores de disgregación para los prototipos (s)

Los tiempos de disgregación en los comprimidos elaborados a la fuerza de 5 kN presentan valores muy similares, sin embargo para los obtenidos a las dos otras fuerzas estudiadas se observa una tendencia a la disminución de dicho parámetro a medida que la cantidad de fosfato dicálcico aumenta en la mezcla. Este hecho podría deberse a que el fosfato es soluble en agua y facilita la disgregación del comprimido.

7.2.1.3.5. Índice de cohesión

En la Tabla 7.19 se exponen los valores del índice de cohesión calculados para comprimidos obtenidos a partir de los prototipos A, B, C, D y E sometidos a las tres diferentes fuerzas de compresión programadas.

Prototipo (F/C) %	Fuerza de compresión aplicada		
	5 kN	10 kN	15 kN
A (22/75)	1250,94	1302,86	1295,39
B (32/65)	1223,08	1170,87	1262,67
C (42/55)	1135,19	1270,59	1220,55
D (52/45)	1169,23	1156,73	1172,67
E (62/35)	1128,85	1131,37	1124,30
F (72/25)	1142,16	1108,41	1219,08

Tabla 7.19. Valores del Índice de Cohesión para los prototipos

El incremento del % de celulosa en la composición de los prototipos estudiados se correlaciona con una tendencia al incremento de los valores del índice de cohesión de los mismos. Este hecho puede ser atribuible al comportamiento de deformación plástica de la celulosa microcristalina en el proceso de compresión, que permite obtener mayor cohesividad.

7.3. *Discusión y comentarios de los estudios preliminares*

El ensayo de compresión de las diferentes mezclas físicas fosfato/celulosa estudiadas, permite observar un aparente comportamiento por fragmentación. Este último se reduce a medida que aumenta el porcentaje de celulosa microcristalina en la mezcla, no obstante, en ningún caso se llega a conseguir una mezcla física de ambos apta para ser utilizada como excipiente para compresión directa, en razón de los problemas de adhesión y falta de flujo que presentan.

Los diferentes ensayos de caracterización reológica y farmacotécnica tanto de las mezclas físicas como de los correspondientes prototipos tecnoprocesados, permiten constatar una clara mejora en la aptitud al flujo atribuible al proceso de granulación. Debe asimismo significarse que todos los prototipos ensayados permiten llevar a cabo el proceso de la compresión incluso sin necesidad de adicionar lubricantes.

El análisis del índice de cohesión de los granulados objeto de estudio pone de manifiesto que, independientemente del porcentaje relativo fosfato dicálcico dihidratado/celulosa microcristalina así como de la fuerza de compresión aplicada, con todos ellos se consiguen

niveles de cohesividad suficientes para los fines requeridos en tecnología farmacéutica. También se constata que incluso a la fuerza de compresión más baja de entre las estudiadas (5 kN) se obtienen comprimidos con valores de resistencia a la rotura aceptables, hecho que se corrobora con los valores eferentes del correspondiente ensayo de friabilidad.

De acuerdo con el objetivo de diseñar un excipiente tipo excipiente tecnoprocesado con fosfato dicálcico dihidratado como excipiente mayoritario, se prosiguen los estudios de optimización a partir del prototipo constituido por 75% de fosfato dicálcico dihidratado/25% de celulosa microcristalina para el cual se cumple la premisa inicial: modificar mínimamente la proporción de fosfatos para conseguir mejorar sus deficiencias y mantener las propiedades intrínsecas del mismo (buena disgregación, etc.).

8. PROCESO DE OBTENCIÓN DEL PROTOTIPO G

8.1. Optimización del proceso de obtención del prototipo estudiado

En la obtención del excipiente tecnoprocesado constituido por un 75 % de fosfato dicálcico dihidratado y un 25 % de celulosa microcristalina (prototipo G) a través del método de granulación húmeda mediante una solución aglutinante formada por povidona y agua destilada, existen diferentes variables involucradas en el proceso de obtención: % de aglutinante, tiempo de amasado, cantidad de solución aglutinante, e incorporación de la solución aglutinante. La utilización de métodos estadísticos de diseño experimental permite optimizar dicho proceso.

Existen numerosos métodos de diseño y control de procesos que tienen como objetivo establecer parámetros o condiciones de operación que proporcionen las características de calidad deseadas. En este sentido, se han utilizado el diseño experimental, las superficies de respuesta y la simulación como metodologías para identificar los valores de las variables capaces de proporcionar resultados aceptables. No obstante, la denominada función de conveniencia "desirability function" constituye una herramienta alternativa para el tratamiento de este tipo de planteamientos dado que "mide" la conveniencia, de manera análoga a una probabilidad para cada característica individual y para todo el sistema de respuestas.

La calidad global de los productos está representada por numerosas características de interés, y éstas a la vez, son función de un conjunto de factores de control. Para obtener el valor de respuesta de esas características se recurre a una estrategia experimental.

El tipo de diseño que se utiliza, involucra los factores de interés con el fin de encontrar la combinación que corresponda de la mejor manera a todas las características. En este proceso, denominado "diseño de optimización multirespuesta", las características de interés se definen como respuesta múltiple.

Una aproximación que se emplea de manera común para resolver los problemas de diseño multirespuesta es considerar una función objetivo unificada, esto es, las respuestas individuales se combinan matemáticamente para generar una función simple. Inicialmente las variables de respuesta individuales son modeladas para crear una superficie de respuesta de un diseño experimental. A cada variable de respuesta se le aplica una transformación, de tal manera que

todas las respuestas se puedan combinar en una única función. A partir de esta premisa se varían los niveles de los factores, de modo que se puedan cumplir de la mejor manera posible los óptimos individuales hasta alcanzar un óptimo global.

8.1.1. Función de conveniencia

El método de optimización más conocido para las respuestas múltiples es la función de conveniencia de *Harrington (1965)*, popularizada posteriormente por *Derringer y Suich (Derringer, 1980)* que propusieron funciones de conveniencia, según que cada una de las características quiera ser minimizada o maximizada.

La función de conveniencia, $d_i(Y_i)$, establece una relación funcional de la respuesta Y_i con los factores o condiciones de operación (x), de tal manera que su rango es el intervalo $[0,1]$, proporcionando la mayor conveniencia cuando $d_i(Y_i) = 1$ y la mínima conveniencia deseada (completamente indeseable) cuando $d_i(Y_i) = 0$. En general, la conveniencia de cada respuesta debe ser mayor que cero como condición necesaria para establecer la conveniencia total de un sistema. En el intervalo $[0,1]$, la conveniencia puede tener, según el caso, una variación lineal o no lineal, dependiendo de las condiciones propias del producto y del proceso, lo cual debe ser establecido por los expertos.

Para definir la función de conveniencia, deben especificarse las cotas de cada una de las respuestas. Estas pueden fijarse en base a los límites de especificaciones requeridos a un determinado productos o proceso, en base a estándares establecidos de una empresa o simplemente a juicio del experimentador.

Si un determinado proceso tiene k respuestas de interés que deben ser controladas, la función de conveniencia total está dada por la media geométrica de las conveniencias individuales, como:

$$D = [d_1(Y_1) d_2(Y_2) d_3(Y_3) \dots d_k(Y_k)]^{1/k}$$

Las funciones de conveniencia individuales se estructuran como se muestra en la Fig. 8.1 (*Montgomery, 1997*). Si el objetivo para la respuesta y es el valor máximo,

$$d = \begin{cases} 0 & y < L \\ \left(\frac{y-L}{T-L}\right)^r & L \leq y \leq T \\ 1, & y > T \end{cases}$$

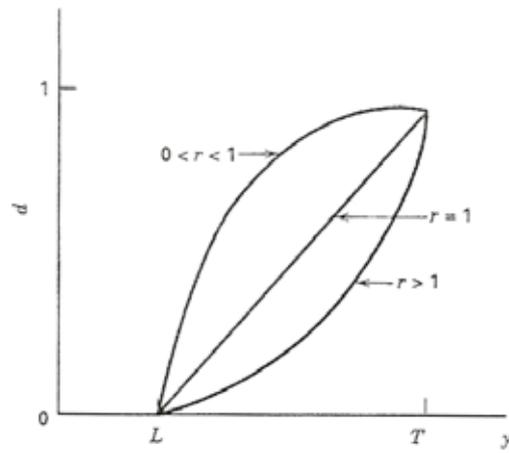
cuando $r=1$, la función de conveniencia es lineal. Escogiendo $r > 1$ se pone más énfasis en estar cerca del valor del objetivo, y escoger $0 < r < 1$ lo hace menos importante.

Si el objetivo para la respuesta es un valor mínimo,

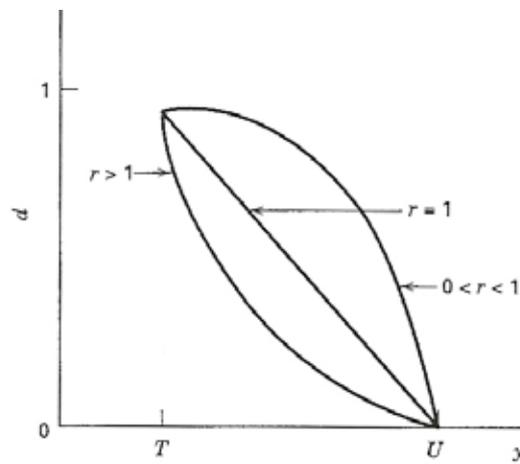
$$d = \begin{cases} 1 & y < T \\ \left(\frac{U-y}{U-T}\right)^r & T \leq y \leq U \\ 0, & y > U \end{cases}$$

La función de conveniencia de dos caras que se observa en la fig. X asume que valor del objetivo está situado entre el límite inferior (L) y el superior (U), y se define como

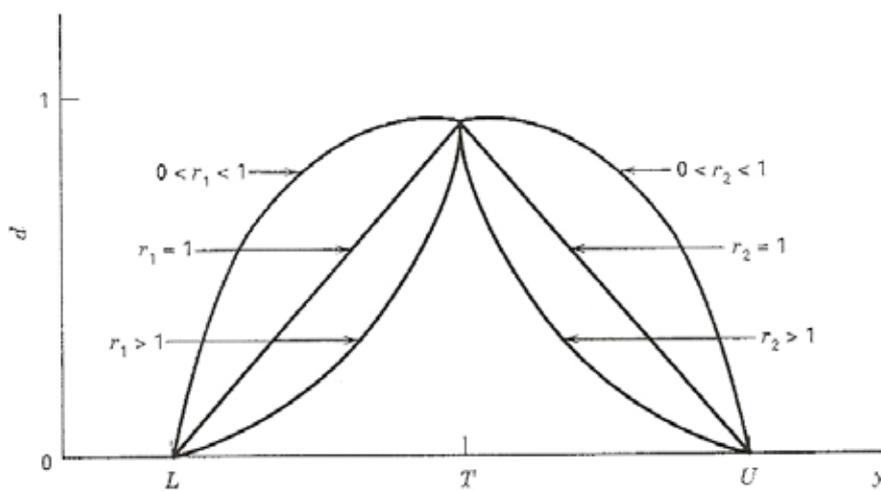
$$d = \begin{cases} 0 & y < L \\ \left(\frac{y-L}{T-L}\right)^{r_1} & L \leq y \leq T \\ \left(\frac{U-y}{U-T}\right)^{r_2} & T \leq y \leq U \\ 0 & y > U \end{cases}$$



El objetivo es maximizar y



El objetivo es minimizar y



El objetivo es para que y esté lo más cerca posible de la meta

Fig. 8.1. Funciones individuales de la conveniencia para la optimización simultánea (Montgomery, 1997)

8.1.1.1. Diseño Box-Bhenken

Para optimizar el proceso de obtención del prototipo G1 se emplea el diseño de Box-Behnken.

El diseño de Box-Behnken es un método de superficie de respuesta basado en un diseño factorial de tres niveles altamente fraccionado. El diseño está constituido por puntos centrales replicados y el conjunto de puntos que se encuentra en el centro de cada borde del cubo multidimensional que define el área de interés, por lo que abarca un espacio experimental con menos puntos que un diseño factorial completo. Los diseños de Box-Behnken emplean solo tres niveles de variación.

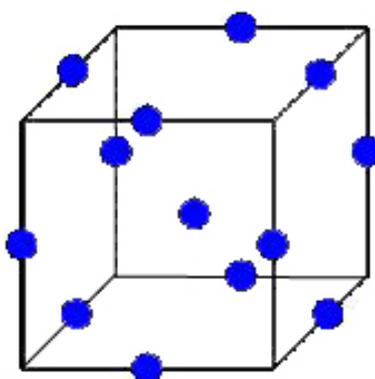


Fig. 8.2. Diseño de Box-Behnken para 3 niveles de variación

En este caso las 4 variables independientes y los niveles de variación seleccionadas para el estudio son:

x_1 : volumen de la solución aglutinante (VA): 250, 250 y 350 ml;

x_2 : concentración del aglutinante respecto al total de la fórmula (CA): 3%, 4.5% y 6%;

x_3 : tiempo de amasado (T): 1, 2, y 3 min

x_4 : adición de la solución aglutinante a la mezcla (AA): volumen total, dos fracciones a partes iguales o 3 fracciones a partes iguales.

Volumen solución aglutinante	Concentración aglutinante	Tiempo de amasado	Adición de la solución aglutinante
250 (-1)	3 (-1)	1 (-1)	1/3 (-1)
300 (0)	4,5 (0)	2 (0)	1/2 (0)
250 (+1)	6 (+1)	3 (+1)	1 (+1)

Tabla 8.1. Variables y niveles de variación seleccionados

El modelo cuadrático generado por la regresión de las variables es la siguiente:

$$Y = b_0 + b_1 * VA + b_2 * CA + b_3 * T + b_4 * AA + b_{11} * VA * VA + b_{22} * CA * CA + b_{33} * T * T + b_{44} * AA * AA + b_{12} * VA * CA + b_{13} * VA * T + b_{14} * VA * AA + b_{23} * CA * T + b_{24} * CA * AA + b_{34} * T * AA$$

donde Y es la respuesta medida asociada a la modificación del nivel del factor; VA, CA, T, y AA los factores estudiados; y b los coeficientes de regresión de los errores lineales de cada una de las variables, de los errores cuadráticos y de las interacciones entre las variables (*Box et al., 1960*).

Las combinaciones factoriales con los niveles reales y codificados según el diseño se representan en la Tabla 8.2. En el presente trabajo, el diseño consiste de 27 ensayos con 3 replicados en el punto central para determinar el error experimental.

Código de formulación	Volumen solución aglutinante	Concentración aglutinante	Tiempo amasado	Incorporación solución aglutinante
G1	250(-1)	3(-1)	2(0)	2(0)
G2	350(+1)	3(-1)	2(0)	2(0)
G3	250(-1)	6(+1)	2(0)	2(0)
G4	350(+1)	6(+1)	2(0)	2(0)
G5	300(0)	4,5(0)	1(-1)	(-1)
G6	300(0)	4,5(0)	3(+1)	1(-1)
G7	300(0)	4,5(0)	1(-1)	3(+1)
G8	300(0)	4,5(0)	3(+1)	3(+1)
G9	250(-1)	4,5(0)	2(0)	1(-1)
G10	350(+1)	4,5(0)	2(0)	1(-1)
G11	250(-1)	4,5(0)	2(0)	3(+1)
G12	350(+1)	4,5(0)	2(0)	3(+1)
G13	300(0)	3(-1)	1(-1)	2(0)
G14	300(0)	6(+1)	1(-1)	2(0)
G15	300(0)	3(-1)	3(+1)	2(0)
G16	300(0)	6(+1)	3(+1)	2(0)
G17	250(-1)	4,5(0)	1(-1)	2(0)
G18	350(+1)	4,5(0)	1(-1)	2(0)
G19	250(-1)	4,5(0)	3(+1)	2(0)
G20	350(+1)	4, (0)	3(+1)	2(0)
G21	300(0)	3(-1)	2(0)	1(-1)
G22	300(0)	6(+1)	2(0)	1 (-1)
G23	300(0)	3(-1)	2(0)	3(+1)
G24	300(0)	6(+1)	2(0)	3(+1)
G25	300(0)	4,5(0)	2(0)	2(0)
G26	300(0)	4,5(0)	2(0)	2(0)
G27	300(0)	4,5(0)	2(0)	2(0)

Tabla 8.2. Diseño Box-Behnken con los niveles reales y entre paréntesis niveles codificados

Las variables dependientes estudiadas son las siguientes:

- parámetros reológicos:
 - ángulo de reposo
 - Velocidad de deslizamiento
 - Índice de Hausner (IH)
 - Índice de Carr (IC)
 - % de polvo fino que queda retenido en el tamiz de luz de malla de 0,150 mm

- parámetros farmacotécnicos:
 - Friabilidad
 - Disgregación
 - Uniformidad de masa: el parámetro utilizado para analizar esta respuesta es el coeficiente de variación
 - Índice de cohesión

El análisis de los resultados se realiza con el programa Statgraphics 5.1.

A partir de los datos obtenidos para cada una de las respuestas estudiadas, se aplica el procedimiento de selección de la mejor ecuación de regresión (*Draper, 1981*) para poder estimar los efectos lineales, cuadráticos y de interacción.

Inicialmente se obtiene una función completa para cada una de las respuestas estudiadas donde se muestran todos los términos, ya sean significativos o no. A esta ecuación se aplica el procedimiento de eliminación de *backward* para eliminar los efectos no significativos y obtener una ecuación de regresión únicamente con los efectos significativos.

El procedimiento de eliminación *backward* consta de las siguientes etapas:

1. cálculo de la ecuación de regresión que contiene todos los efectos.
2. calculo de los valores f-test para cada variable como si fuera la última introducida; elección de la menor de ellas y contraste con el nivel de significación elegido
3. comparación del valor f-test más bajo (F_L) con el nivel de significación preseleccionado (F_0)

-
- a. si $F_L < F_0$, se elimina la variable y se recalcula la ecuación de regresión con las variables restantes.
 - b. Si $F_L > F_0$, se adopta este modelo como resultado del análisis.

Es decir, en el procedimiento de selección *backward* se comienza por incluir todas las variables a la vez, eliminándose en cada paso subsiguiente la variable explicativa menos significativa, hasta que sólo queden aquellas que contribuyen significativamente a explicar la variación de la variable dependiente.

Este proceso se realiza para cada una de las respuestas estudiadas. Una vez obtenidas las mejores ecuaciones de regresión se aplica la función de conveniencia.

8.2. Resultados de la selección de la mejor ecuación de regresión

En las Tabla 8.3, Tabla 8.4 y Tabla 8.5 se exponen los valores de los coeficientes de regresión de las diferentes variables estudiadas que son significativas para cada una de las respuestas determinadas. En fondo gris figuran los coeficientes que corresponden a variables características de la reología del prototipo estudiado (ángulo de reposo, velocidad de deslizamiento, índice de Hausner, índice de compresibilidad, y % de finos presentes en el granulado) y en fondo blanco las variables eferentes de la compresión de dichos prototipos (tiempo de disgregación, friabilidad, uniformidad de masa e índice de cohesión..

Tabla 8.3. prototipo comprimido a una fuerza de compresión de 5 kN

Tabla 8.4. prototipo comprimido a una fuerza de compresión de 10 kN

Tabla 8.5. prototipo comprimido a una fuerza de compresión de 15 kN

	Ángulo de reposo	Velocidad de deslizamiento	Índice de Hausner	Índice de compresibilidad	% de polvo fino	Friabilidad	Disgregación	Uniformidad de masa	Índice de cohesión
Termino independiente									
A		-14,7554	1,11953	0,128167	41,8042	4,60058	6,38889	5,27095	-3727,8
B		0,475776 ^c	0,00114971 ^b	0,00065 ^b	-0,3285 ^c				
C									
D									
AA		-0,000915156 ^c			0,0000705 ^c				
BB							-6,20833 ^b		-106,985 ^c
CC					1,675 ^c		5,70833 ^b		
DD								0,210754 ^b	
AB					-0,0283333 ^b	0,00237337 ^c			
AD							-13 ^d		
r ²		61,56	57,36	55,77	70,82	60,56	74,868	44,0188	44,8834
Nivel de significación	^a 0,1% ,	^b 1% ,	^c 5% ,	^d 10%					

Tabla 8.3. Coeficientes de regresión de las diferentes variables para cada una de las respuestas estudiadas. Prototipo comprimido a 5 kN.

	Ángulo de reposo	Velocidad de deslizamiento	Índice de Hausner	Índice de compresibilidad	% de polvo fino	Friabilidad	Disgregación	Uniformidad de masa	Índice de cohesión
Término independiente		-14,7554	1,11953	0,128167	41,8042			-3,08088	-2697,69
A		0,475776 ^c	0,00114971 ^b	0,00065 ^b	-0,3285 ^c				962,697 ^b
B									
C									
D								0,320429 ^c	
AA		-0,000915156 ^c			0,0000705 ^c				
BB									-76,3473 ^b
CC					1,675 ^c				
DD									-177,739 ^b
AB					-0,0283333 ^b				
AC								-0,00443907 ^b	
BD								-0,0904707 ^c	
r ²		61,56	57,36	55,77	70,82			63,6044	69,3214
Nivel de significación	^a 0,1% , ^b 1% , ^c 5% , ^d 10%								

Tabla 8.4. Coeficientes de regresión de las diferentes variables para cada una de las respuestas estudiadas. Prototipo comprimido a 10 kN.

Término independiente	Ángulo de reposo	Velocidad de deslizamiento	Índice de Hausner	Índice de compresibilidad	% de polvo fino	Friabilidad	Disgregación	Uniformidad de masa	Índice de cohesión
A	-14,7554	0,475776 ^c	1,11953	0,128167	41,8042		526,007	1,72624	1374,76
B			0,00114971 ^b	0,00065 ^b	-0,3285 ^c		-13,8833 ^c		
C							616,806 ^b		
D								-0,16972 ^c	
AA		-0,000915156 ^c			0,0000705 ^c		0,0442917 ^b		371,258 ^c
CC					1,675 ^c				
AB					-0,0283333 ^b		-2,63333 ^d		
r ²		61,56	57,36	55,77	70,82		75,82	42,9	42,91
Nivel de significación ^a 0,1% , ^b 1% , ^c 5% , ^d 10%									

Tabla 8.5. Coeficientes de regresión de las diferentes variables para cada una de las respuestas estudiadas. Prototipo comprimido a 15 kN.

8.3. *Discusión y comentarios*

8.3.1. *Parámetros reológicos*

Obviamente, los coeficientes de regresión correspondientes a las tres tablas Tabla 8.3, Tabla 8.4 y Tabla 8.5 para los parámetros reológicos son idénticos, se trata de un único prototipo tratado a tres fuerzas de compresión diferentes, con objeto de analizar si esta última variable (aplicación de fuerza a un nivel bajo, medio y alto) comporta la modificación del comportamiento farmacotécnico del granulado.

8.3.1.1. *Ángulo de reposo*

En relación al ángulo de reposo, ninguna de las variables estudiadas presenta, en las condiciones experimentales fijadas para el presente trabajo, efecto significativo alguno sobre dicha respuesta (véase Tabla 8.3).

8.3.1.2. *Velocidad de deslizamiento*

En relación a la velocidad de deslizamiento el volumen de la solución aglutinante (A) presenta un efecto estadísticamente significativo tanto lineal como cuadrático al mismo nivel de significación de un 5 % pero con un valor superior para el lineal

8.3.1.3. *Índice de Hausner e índice de compresibilidad*

Dado que el cálculo de ambos índices se realiza a partir de las mismas determinaciones de densidad aparente antes y después de la sedimentación, se evalúan conjuntamente. Se observa que el volumen de la solución aglutinante es la única variable que tiene un efecto significativo aunque con un nivel de significación del 1 %, inferior que el obtenido al estudiar la velocidad de deslizamiento.

8.3.1.4. *% de polvo fino*

El volumen de la solución aglutinante presenta un efecto estadísticamente significativo aunque antagónico (a mayor volumen de solución, menor presencia de polvo fino en la muestra), lo cual

es probablemente debido a una mayor cohesión del granulado obtenida en estas condiciones operativas. Se observa asimismo un efecto cuadrático para la misma variable así como para el tiempo de amasado; lo que se asigna al hecho de que a medida que el tiempo de amasado aumenta, se puede llegar a superar el valor óptimo de humectabilidad, lo que conlleva una peor cohesión interparticular con la consiguiente segregación de un mayor porcentaje de finos.

8.3.2. Parámetros farmacotécnicos

Únicamente presenta un efecto estadísticamente significativo a un nivel de probabilidad del 5% para la inferior de las fuerzas de compresión aplicadas, el efecto de la interacción entre concentración y volumen de solución aglutinante. Las condiciones óptimas para obtener una mínima friabilidad en las condiciones estudiadas corresponde al volumen inferior de solución aglutinante estudiado (250 ml) y a la concentración superior de agente aglutinante (6 %), aunque a efectos prácticos, todas las condiciones de trabajo experimentales propuestas en el estudio permiten garantizar la obtención de bajos valores de friabilidad.

8.3.2.1. *Disgregación, Uniformidad de masa e Índice de cohesión*

Los coeficientes de regresión correspondientes no marcan una tendencia que se pueda correlacionar con las respectivas fuerzas de compresión utilizadas.

8.4. *Discusión de los resultados experimentales*

A modo de resumen, en relación a los parámetros reológicos, el volumen de la solución aglutinante es la única variable común que afecta a los mismos; en consecuencia, en las condiciones de trabajo fijadas, constituye un parámetro a optimizar para la obtención del tipo de excipiente cuyo desarrollo constituye el objetivo central de la presente memoria.

En lo que se refiere a los valores de los diferentes parámetros farmacotécnicos del prototipo de excipiente estudiado en las condiciones de trabajo propuestas) no permiten apreciar una correlación entre ellos y las diferentes fuerzas de compresión aplicadas.

8.5. Resultados de la aplicación de la función de conveniencia

Superficies de respuesta de la función de conveniencia

1. Fuerza de compresión: 5 kN
 - 1.1. Tiempo de amasado: 1 minuto

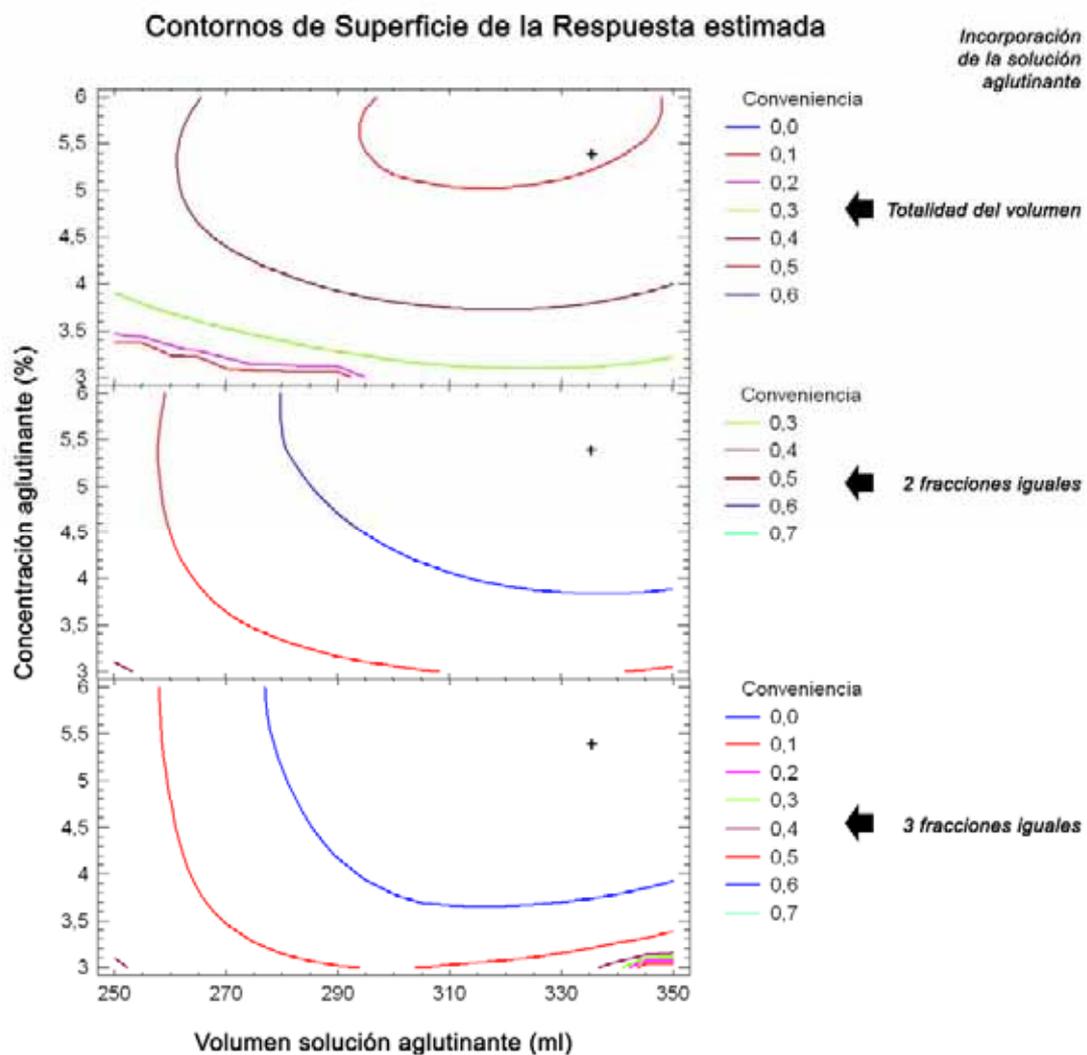


Fig. 8.3. Contornos de superficie de la respuesta estimada para fuerza de compresión 5 kN y tiempo de amasado de 1 minuto

En razón de la mayor superficie de respuesta y del mayor valor de conveniencia, para este mínimo valor experimental de tiempo de amasado, las condiciones más favorables de trabajo aconsejan la adición de la solución aglutinante en 3 fracciones.

1. Fuerza de compresión: 5 kN
- 1.2. Tiempo de amasado: 2 minutos

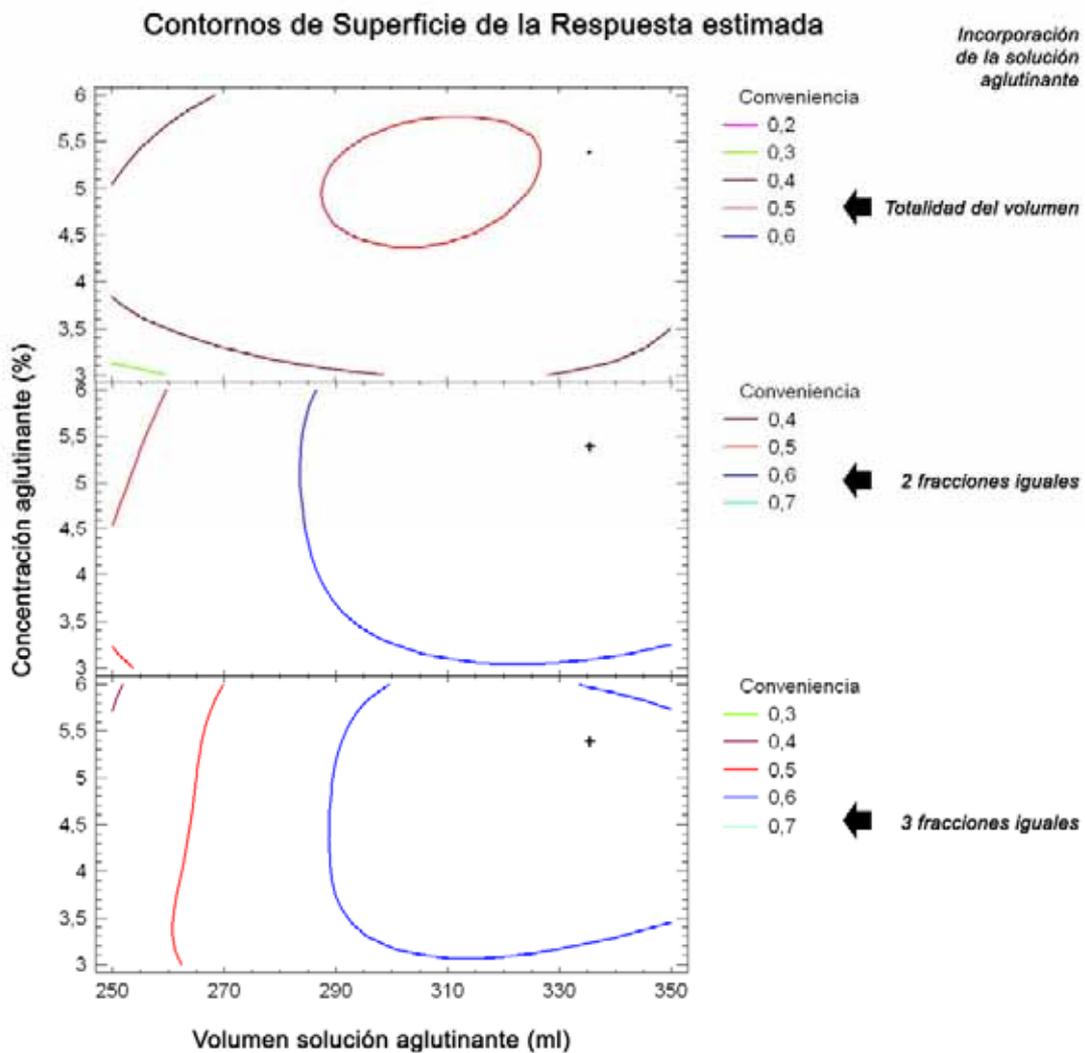


Fig. 8.4. Contornos de superficie de la respuesta estimada para fuerza de compresión 5 kN y tiempo de amasado de 2 minutos

En razón de la mayor superficie de respuesta y del mayor valor de conveniencia, para este valor experimental intermedio de tiempo de amasado, las condiciones más favorables de trabajo aconsejan la adición de la solución aglutinante en 3 fracciones, si bien las diferencias en la práctica son mínimas cuando la adición se lleva a cabo en 2 fracciones.

1. Fuerza de compresión: 5 kN
- 1.3. Tiempo de amasado: 3 minutos

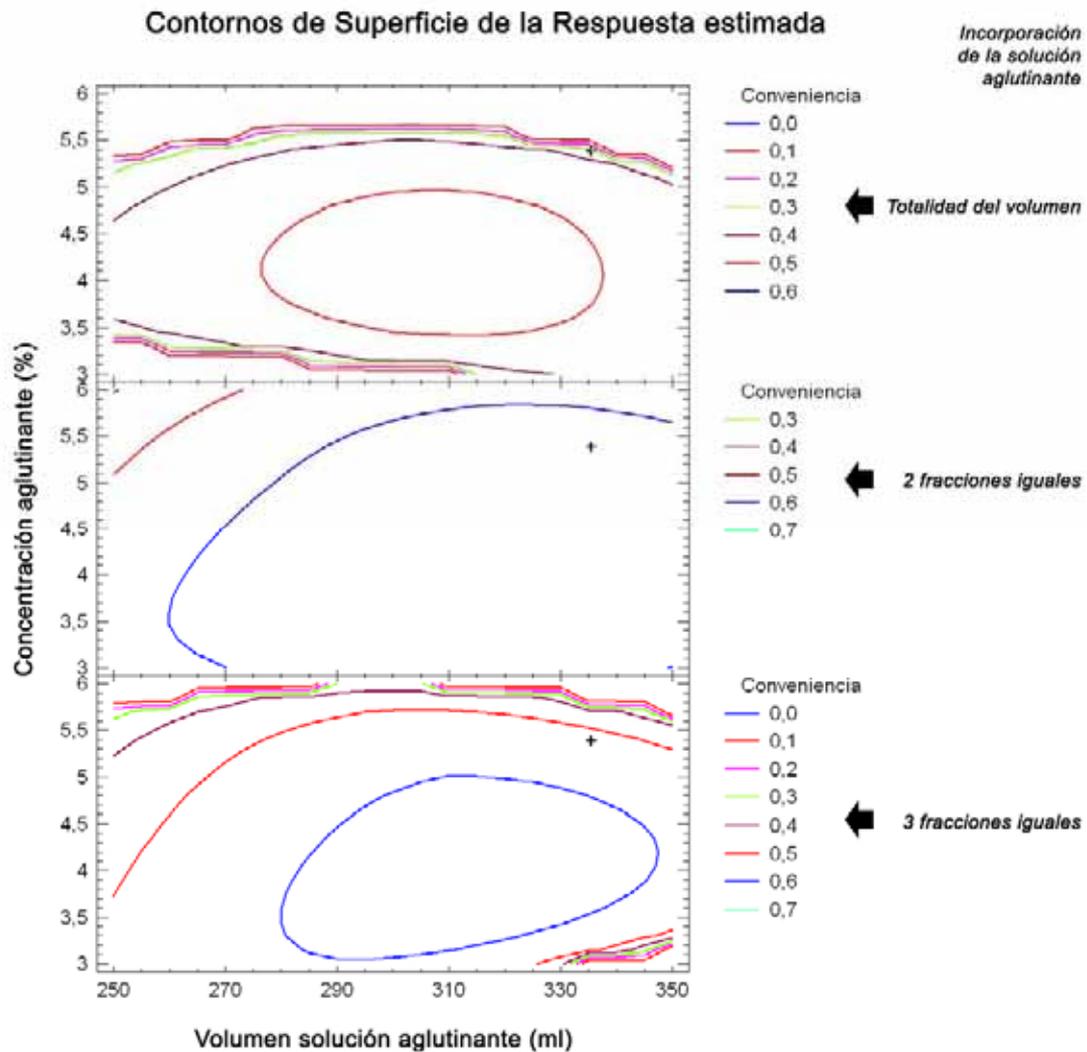


Fig. 8.5. Contornos de superficie de la respuesta estimada para fuerza de compresión 5 kN y tiempo de amasado de 3 minutos

En razón de la mayor superficie de respuesta y del mayor valor de conveniencia, para este valor experimental superior de tiempo de amasado, las condiciones más favorables de trabajo aconsejan de forma significativa la adición de la solución aglutinante en 3 fracciones.

2. Fuerza de compresión: 10 kN

2.1. Tiempo de amasado: 1 minuto

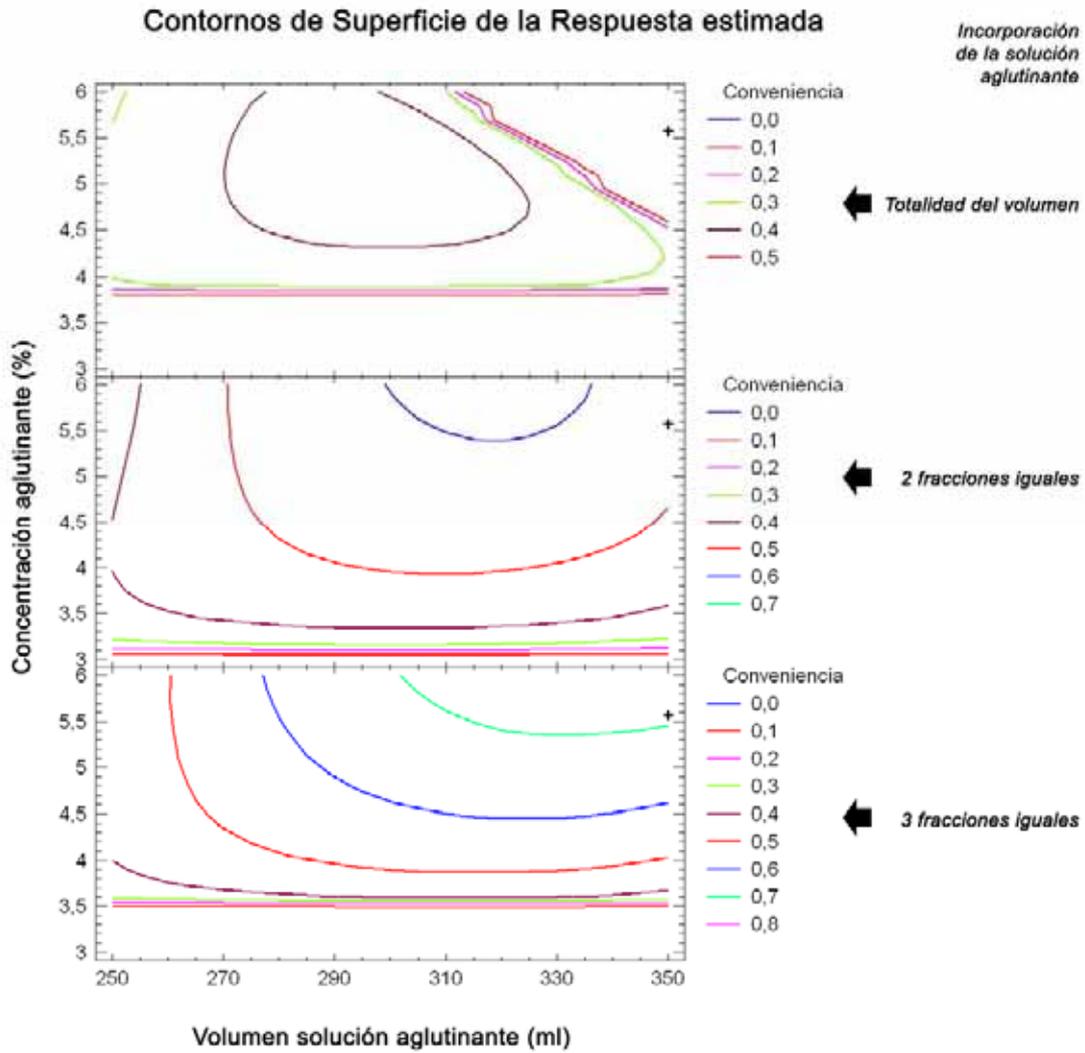


Fig. 8.6. Contornos de superficie de la respuesta estimada para fuerza de compresión 10 kN y tiempo de amasado de 1 minuto

En razón de la mayor superficie de respuesta y del mayor valor de conveniencia, para este valor experimental inferior de tiempo de amasado, las condiciones más favorables de trabajo aconsejan de forma significativa la adición de la solución aglutinante en 3 fracciones.

2. Fuerza de compresión: 10 kN
 2.2. Tiempo de amasado: 2 minutos

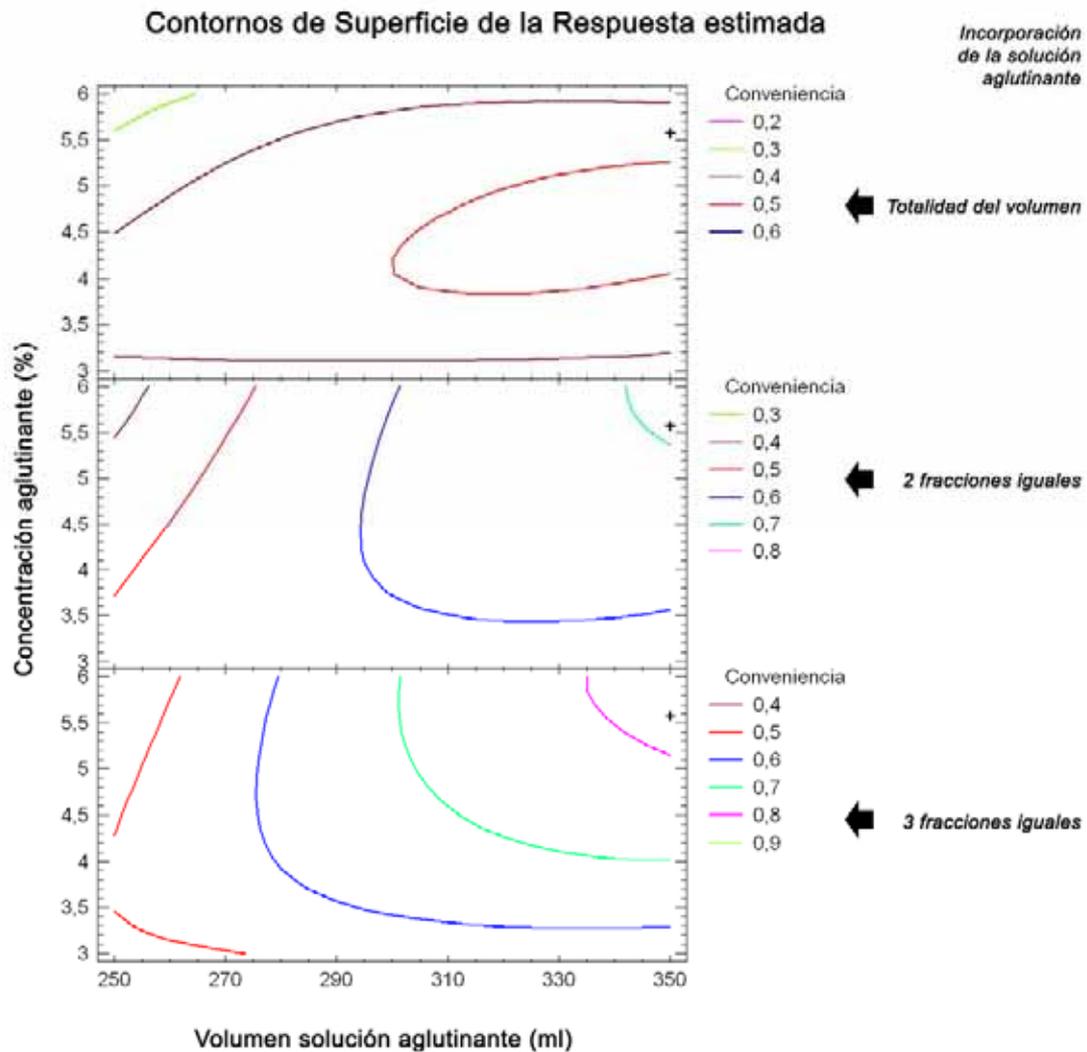


Fig. 8.7. Contornos de superficie de la respuesta estimada para fuerza de compresión 10 kN y tiempo de amasado de 2 minutos

En razón de la mayor superficie de respuesta y del mayor valor de conveniencia, para este valor experimental intermedio de tiempo de amasado, las condiciones más favorables de trabajo aconsejan de forma significativa la adición de la solución aglutinante en 3 fracciones.

2. Fuerza de compresión: 10 kN

2.3. Tiempo de amasado: 3 minutos

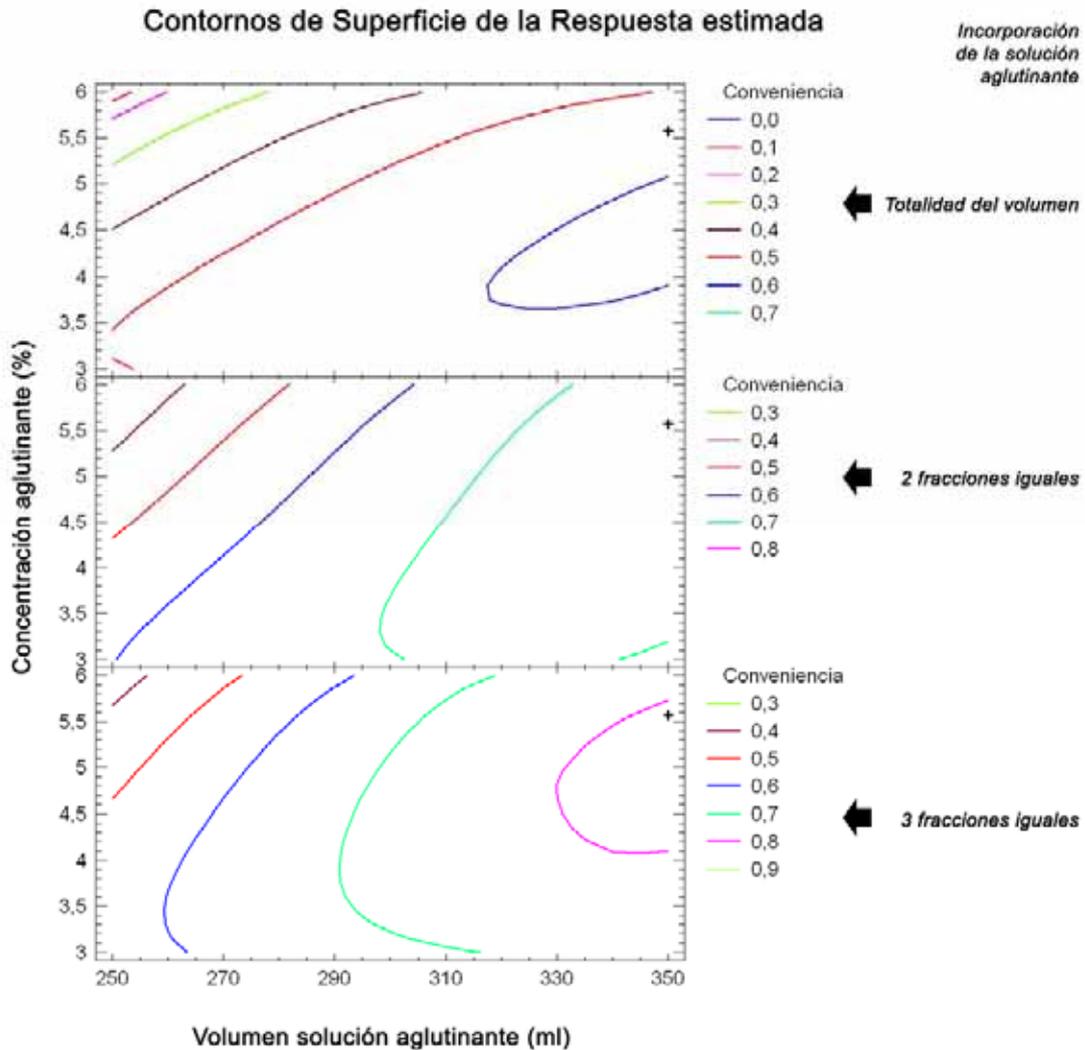


Fig. 8.8. Contornos de superficie de la respuesta estimada para fuerza de compresión 10 kN y tiempo de amasado de 3 minutos

En razón de la mayor superficie de respuesta y del mayor valor de conveniencia, para este valor experimental superior de tiempo de amasado, las condiciones más favorables de trabajo aconsejan de forma significativa la adición de la solución aglutinante en 3 fracciones.

3. Fuerza de compresión: 15 kN

3.1. Tiempo de amasado: 1 minuto

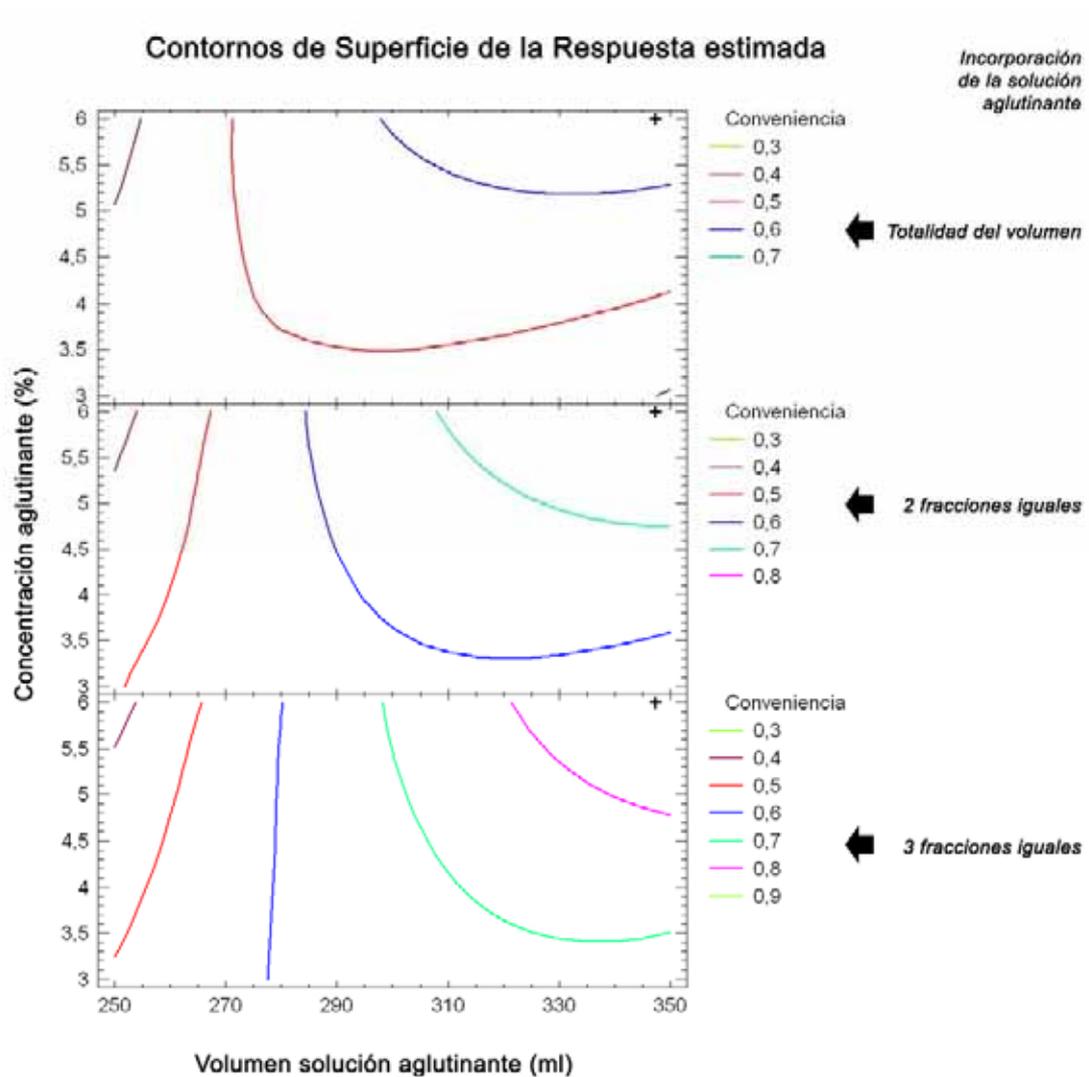


Fig. 8.9. Contornos de superficie de la respuesta estimada para fuerza de compresión 15 kN y tiempo de amasado de 1 minuto

En razón de la mayor superficie de respuesta y del mayor valor de conveniencia, para este valor experimental inferior de tiempo de amasado, las condiciones más favorables de trabajo aconsejan de forma significativa la adición de la solución aglutinante en 3 fracciones.

3. Fuerza de compresión: 15 kN

3.2. Tiempo de amasado: 2 minutos

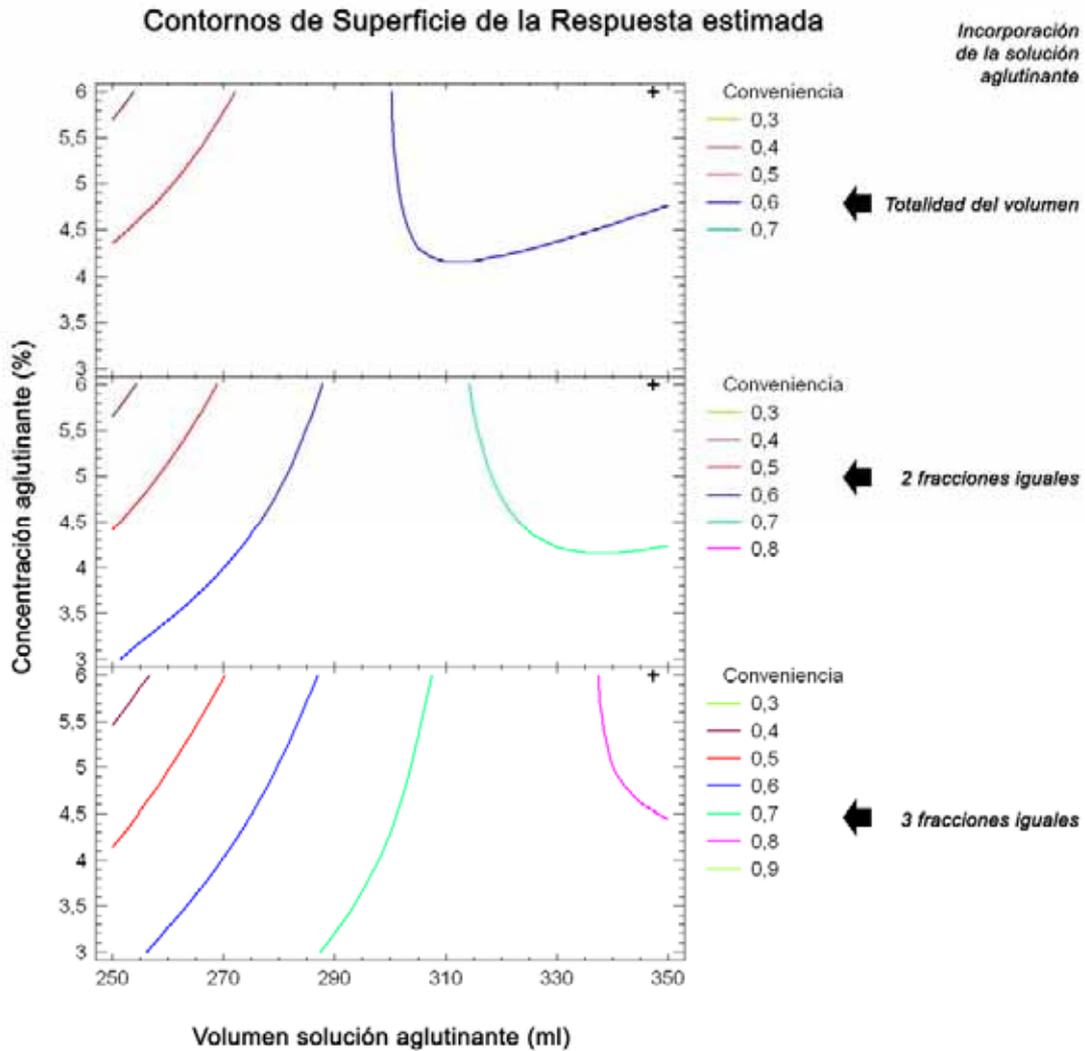


Fig. 8.10. Contornos de superficie de la respuesta estimada para fuerza de compresión 15 kN y tiempo de amasado de 2 minutos

En razón de la mayor superficie de respuesta y del mayor valor de conveniencia, para este valor experimental intermedio de tiempo de amasado, las condiciones más favorables de trabajo aconsejan de forma significativa la adición de la solución aglutinante en 3 fracciones.

3. Fuerza de compresión: 15 kN

3.3. Tiempo de amasado: 3 minutos

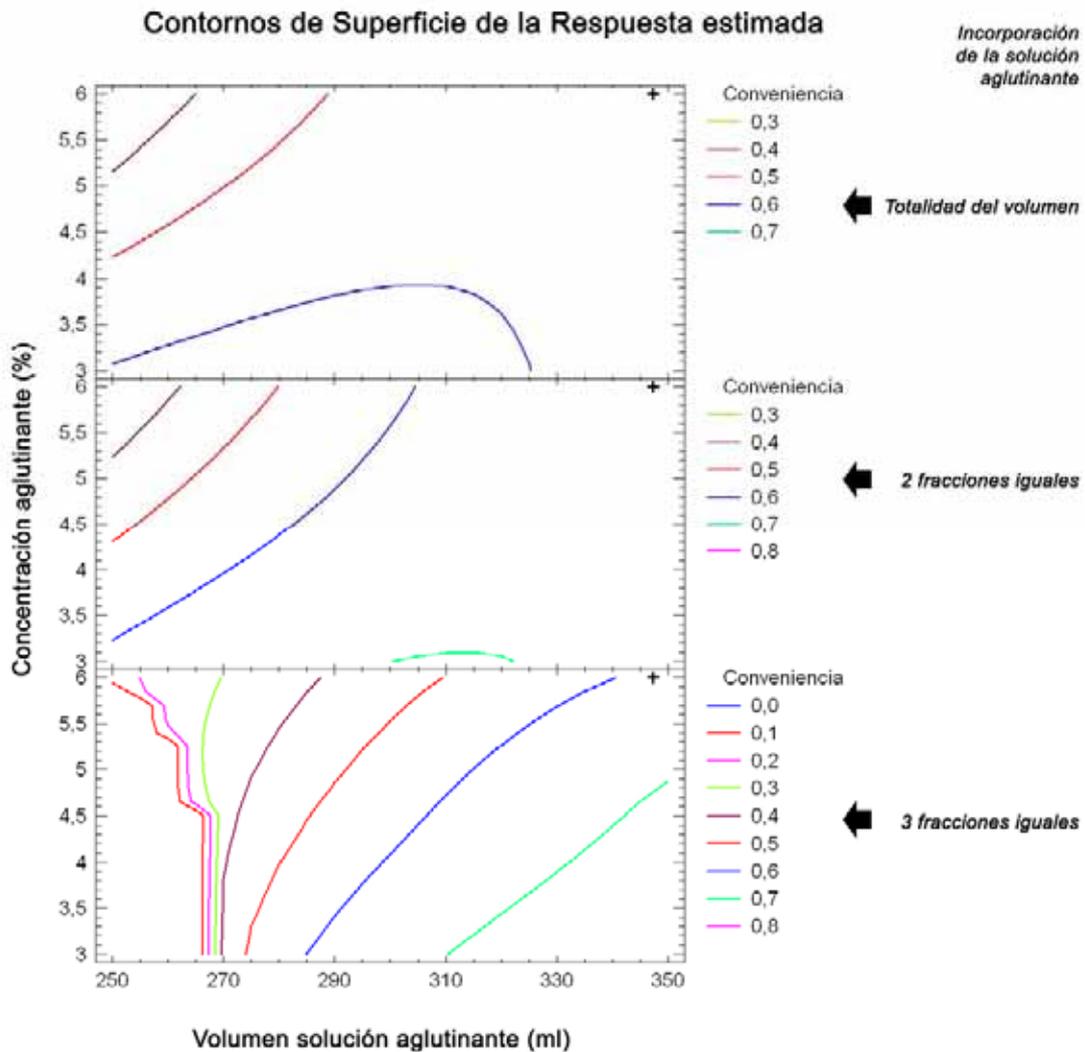


Fig. 8.11. Contornos de superficie de la respuesta estimada para fuerza de compresión 15 kN y tiempo de amasado de 3 minutos

En razón de la mayor superficie de respuesta y del mayor valor de conveniencia, para este valor experimental intermedio de tiempo de amasado, las condiciones más favorables de trabajo aconsejan la adición de la solución aglutinante en 2 fracciones, si bien cuando la adición se lleva a cabo en 2 fracciones son del mismo orden y claramente superiores a cuando la adición es con el volumen en su totalidad.

8.6. Discusión de los resultados de la aplicación de la función de conveniencia

Los análisis de la función de conveniencia aconsejan trabajar a volúmenes y concentraciones de solución aglutinante altos, cuanto menos en el rango de valores de volumen prefijados en el presente trabajo, y en las condiciones de amasado y granulación proporcionadas por el utillaje empleado (amasadora Lödige).

En relación a las restantes variables operativas, la función de conveniencia permite, independientemente de la fuerza de compresión aplicada para la obtención de los correspondientes comprimidos, desaconsejar la adición de la solución aglutinante en una sola etapa durante el proceso de amasado (menores valores de función de conveniencia y menor área de gráfico cubierta en estas circunstancias de trabajo).

El estudio de los contornos de las superficies de respuesta permite asimismo asumir como mejores condiciones de trabajo, tiempo de amasado de la mezcla de 2 min (tiempo intermedio de los ensayados en el presente trabajo) y la adición de la solución aglutinante en tres fracciones consecutivas (a excepción del estudio realizado con los comprimidos obtenidos a fuerza baja 5 kN), donde se obtienen unos resultados ligeramente mejores cuando se adiciona la solución aglutinante en 2 fracciones consecutivas (no obstante, este resultado difiere mínimamente del obtenido con la adición en tres fracciones).

En la Tabla 8.3 se adjunta el resultado que se obtiene de la aplicación de la función de conveniencia para cada una de las fuerzas de compresión aplicadas a los 27 prototipos objeto de optimización.

prototipos	Observado Conveniencia		
	5 kN	10 kN	15 kN
G1	0,0	0,374926	0,557121
G2	0,454071	0,415032	0,568391
G3	0,539213	0,405484	0,0
G4	0,612942	0,688775	0,766728
G5	0,31787	0,0716543	0,610758
G6	0,461164	0,493045	0,0713599
G7	0,60344	0,555661	0,71709
G8	0,496017	0,558075	0,0
G9	0,0	0,408841	0,585367
G10	0,0	0,0708814	0,5736000
G11	0,0	0,685238	0,627585
G12	0,749888	0,768132	0,804659
G13	0,541581	0,37569	0,643606
G14	0,576079	0,667319	0,72617
G15	0,604232	0,67484	0,734151
G16	0,551688	0,65709	0,637371
G17	0,0	0,0	0,0
G18	0,611354	0,568121	0,675829
G19	0,448933	0,34849	0,396711
G20	0,609537	0,595324	0,758889
G21	0,477375	0,490135	0,576403
G22	0,510895	0,353844	0,535592
G23	0,521947	0,487086	0,69721
G24	0,4558	0,633163	0,513108
G25	0,581904	0,605308	0,637313
G26	0,591131	0,623324	0,634223
G27	0,54733	0,559496	0,637697

Tabla 8.3. Conveniencia observada para los diferentes prototipos

En dicho resumen se aprecia que para las tres fuerzas se logra una conveniencia máxima para los prototipos G4 y G12. De acuerdo con este criterio (Statgraphics 5.1), se prosiguen a partir de este punto los estudios de optimización únicamente con estos dos prototipos.

9. RESULTADOS COMPLEMENTARIOS DE CARACTERIZACIÓN DE LOS DIFERENTES PROTOTIPOS

9.1. Parámetros reológicos

9.1.1. Ángulo de reposo

En la Tabla 9.1 se muestran los valores medios de tres determinaciones del ángulo de reposo, y velocidad de deslizamiento realizados según la metodología descrita en el apartado 6.2.1 de los diferentes prototipos estudiados.

De acuerdo a los criterios de aptitud a fluir comentados anteriormente (véase Tabla 7.3), todos los prototipos estudiados presentan una excelente aptitud a fluir "excelente" a excepción del G17 para que es únicamente "correcta".

Prototipo	Ángulo de reposo (°)			velocidad de deslizamiento (g/s)
	promedio ±	d.e.	c.v.	
G1	22,65 ±	0,44	1,95%	43,7956
G2	23,25 ±	0,41	1,74%	39,3701
G3	27,08 ±	0,22	0,83%	39,5257
G4	23,88 ±	0,28	1,16%	43,7956
G5	22,88 ±	0,44	1,94%	44,6429
G6	21,32 ±	0,42	1,96%	39,8936
G7	24,29 ±	0,41	1,70%	46,0829
G8	24,63 ±	0,28	1,15%	46,5116
G9	22,74 ±	0,46	2,01%	36,4078
G10	27,21 ±	0,57	2,11%	44,5104
G11	25,68 ±	0,15	0,57%	44,1826
G12	27,49 ±	0,32	1,16%	48,0000
G13	23,01 ±	0,60	2,63%	43,5414
G14	26,44 ±	0,36	1,38%	42,4328
G15	27,11 ±	0,82	3,01%	43,9883
G16	26,13 ±	0,75	2,88%	45,1128
G17	31,70 ±	0,28	0,88%	31,4795
G18	26,02 ±	0,72	2,78%	45,7317
G19	27,63 ±	0,66	2,37%	37,8310
G20	23,37 ±	0,38	1,62%	46,0829
G21	23,30 ±	0,57	2,44%	45,4545
G22	23,69 ±	0,11	0,48%	46,1538
G23	23,77 ±	0,40	1,67%	44,5765
G24	23,44 ±	0,14	0,60%	45,9418
G25	24,39 ±	0,11	0,43%	43,7318
G26	24,82 ±	0,20	0,81%	43,3526
G27	25,02 ±	0,06	0,25%	43,7956

Tabla 9.1. Valores promedio, desviación estándar (de) i coeficiente de variación (cv %) del ángulo de reposo y velocidad de deslizamiento

9.1.2. Velocidad de deslizamiento

El ensayo corrobora lo observado en el correspondiente al de determinación del ángulo de reposo. El valor de la velocidad de deslizamiento del lote G17 ver Tabla 9.1 pone de manifiesto su menor aptitud al flujo (menor cantidad de producto que fluye/unidad de tiempo).

9.1.3. Índices de Hausner y de Compresibilidad

Los resultados obtenidos para los diferentes prototipos objeto de estudio se exponen en la tabla Tabla 9.2 según el ensayo descrito en el apartado 6.2.3.2.

En relación a los anteriores criterios de valoración anteriormente descritos, los diferentes lotes de preparado objeto de estudio pueden clasificarse, en lo referente al índice de Hausner en tres grupos claramente diferenciados:

- un primer grupo constituido por los lotes 4, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 20 y 23, con una valoración para la aptitud de flujo de "bastante correcta",
- un segundo grupo integrado por los lotes 1-3, 5-7, 10, 11, 13, 14, 19, 21, 22, y 24-27 con una valoración de "aceptable"
- por último, el lote 17 con una valoración de "mediocre".

Por lo que respecta al índice de compresibilidad, los diferentes lotes de producto se pueden asimismo agrupar en tres grupos en función de su aptitud al flujo; con una valoración de "bastante correcta" los lotes 4, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 20 y 23; con una valoración de "aceptable" los lotes 1-3, 5-7, 10, 13, 17, 19, 21, 22, 24-27", y por último, el lote 17 con una valoración de "mediocre".

Los resultados obtenidos de ambos índices para los lotes estudiados son prácticamente iguales debido a que el cálculo de los mismos se realiza a partir de los mismos parámetros experimentales (véase apartado 6.2.3.2.).

Prototipo	Índice de Hausner (IH)	Índice de Carr (IC)
G1	1,2892	0,22
G2	1,2892	0,22
G3	1,3068	0,23
G4	1,2346	0,19
G5	1,2892	0,22
G6	1,2771	0,22
G7	1,2651	0,21
G8	1,2500	0,20
G9	1,2530	0,20
G10	1,2784	0,22
G11	1,2564	0,20
G12	1,2152	0,18
G13	1,2771	0,22
G14	1,2353	0,19
G15	1,2099	0,17
G16	1,2530	0,20
G17	1,3662	0,27
G18	1,2375	0,19
G19	1,3158	0,24
G20	1,1728	0,15
G21	1,3012	0,23
G22	1,3000	0,23
G23	1,2500	0,20
G24	1,2658	0,21
G25	1,2759	0,22
G26	1,2614	0,21
G27	1,2857	0,22

Tabla 9.2. Valores del índice de Hausner e índice de Compresibilidad

9.1.4. Granulometría

En la Tabla 9.3 se muestran los valores obtenidos para determinar la tenuidad de acuerdo con la metodología descrita en el apartado 6.2.4.2.

Prototipo	Tamices de luz de malla (mm)							
	base	0,05	0,1	0,15	0,212	0,355	0,4	0,6
G1	1,9	5,2	16,1	36,1	36,9	72,7	97,3	100
G2	1,5	4,7	10,8	22,5	29,5	73,3	97,2	100
G3	4,6	9,2	20,5	31,1	29,8	80	97,6	100
G4	0,8	3	5,9	9,9	21,6	56	97,6	100
G5	2,9	6,9	13,3	24,4	30,1	71,2	96,2	100
G6	2,2	5,6	11	21,6	37,4	70,6	96,7	100
G7	1,5	5,3	8,9	23,6	29,8	79,9	96,8	100
G8	2,4	6,9	10,8	18,9	30,8	75,8	98,3	100
G9	1,6	5,7	11,1	22,1	39,8	73,5	96,7	100
G10	2,2	6,1	7,6	14,3	24,8	62	95,8	100
G11	4,3	6,7	11,2	21,7	34,8	63,3	96,1	100
G12	2,4	4,6	7,8	14,3	27,3	64,3	97,8	100
G13	1,1	6,2	16,3	18,9	31	76,7	95,3	100
G14	0,8	3,1	7,8	14	26,8	58,3	96	100
G15	2,4	4,6	7,8	14,3	27,3	64,3	97,8	100
G16	1,3	4,6	9,2	16,8	32,4	64,6	97,1	100
G17	6,7	13,6	17,7	27,8	37,3	82,5	92,6	100
G18	3,2	6,3	10,9	19	33,2	65,1	97,2	100
G19	4,8	10,7	17,8	29,8	39,9	86,3	94,5	100
G20	1,4	3,8	8,3	13,5	26,9	61	98	100
G21	1,1	4,6	17,8	21,6	31,7	76,4	95,5	100
G22	3	5,6	9,9	16,6	27,9	57,2	97,3	100
G23	1,2	1,7	17,4	19	33,1	78,8	98,4	100
G24	2,2	4,1	8,2	16	31,8	64	98,3	100
G25	2,3	4,6	12,2	21,2	29,8	71,6	97,4	100
G26	1,9	4,9	13	22,8	31,6	73	96,9	100
G27	1,5	4,3	12,3	21,7	29,8	70,8	97,6	100

Tabla 9.3. % de polvo retenido en los diferentes tamices

A partir de los resultados obtenidos en el ensayo de granulometría se observa que todos los prototipos estudiados presentan distribuciones del tamaño de partícula muy similares entre sí, (> 70% de las partículas presentan tamaño promedio comprendido entre 0,15-0,4mm).

9.2. Parámetros farmacotécnicos

9.2.1. Resistencia a la rotura

En la Tabla 9.4 se muestran los valores medios del ensayo de la resistencia a la rotura realizada según el método descrito en el apartado 6.4.4.2.

De los datos experimentales obtenidos de este ensayo se aprecia una dispersión de los resultados en cada una de las fuerzas estudiadas, imputables a las diferentes variables del proceso de elaboración.

Asimismo de los resultados de este ensayo para la fuerza de compresión de 5 kN, permiten la consecución de comprimidos con unos valores de resistencia a la aceptables des del punto de vista tecnológico.

Proto-tipo	Fuerza de compresión					
	5 kN		10 kN		15 kN	
	valor promedio (N) ± d.e.	c.v.	valor promedio (N) ± d.e.	c.v.	valor promedio (N) ± d.e.	c.v.
G1	50,30 ± 1,89	3,75%	144,20 ± 4,32	2,99%	222,80 ± 9,51	4,27%
G2	58,70 ± 2,96	5,05%	147,60 ± 5,27	3,57%	233,40 ± 8,81	3,77%
G3	94,90 ± 3,89	4,10%	201,30 ± 8,07	4,01%	287,00 ± 8,15	2,84%
G4	74,20 ± 4,21	5,67%	190,30 ± 13,79	7,25%	250,00 ± 14,40	5,76%
G5	55,00 ± 3,72	6,76%	146,30 ± 8,38	5,73%	227,60 ± 8,55	3,76%
G6	62,90 ± 11,51	4,79%	162,40 ± 5,23	3,22%	240,50 ± 11,10	17,64%
G7	79,90 ± 8,68	3,37%	166,10 ± 5,00	3,01%	257,80 ± 8,68	3,37%
G8	61,40 ± 3,91	6,36%	162,90 ± 9,63	5,91%	234,50 ± 12,70	5,42%
G9	62,00 ± 10,74	17,32%	156,20 ± 4,78	3,06%	230,40 ± 6,43	2,79%
G10	85,20 ± 6,56	7,70%	187,10 ± 7,42	3,96%	293,40 ± 7,56	2,58%
G11	99,10 ± 6,36	6,41%	184,20 ± 6,30	3,42%	285,40 ± 31,62	11,08%
G12	86,30 ± 4,63	5,36%	196,30 ± 5,91	3,01%	291,80 ± 10,58	3,63%
G13	71,40 ± 4,42	6,19%	149,40 ± 8,54	5,72%	254,00 ± 8,69	3,42%
G14	70,40 ± 2,66	3,78%	181,50 ± 11,46	6,32%	253,80 ± 11,03	4,35%
G15	81,10 ± 6,56	8,09%	184,10 ± 7,34	3,99%	263,40 ± 6,83	2,59%
G16	70,10 ± 2,45	3,49%	171,00 ± 5,12	2,99%	232,50 ± 10,47	4,50%
G17	105,20 ± 4,79	4,56%	183,70 ± 7,07	3,85%	280,90 ± 6,31	2,25%
G18	78,20 ± 2,45	3,13%	197,10 ± 6,51	3,30%	310,50 ± 12,55	4,04%
G19	92,40 ± 3,14	3,39%	199,50 ± 6,33	3,17%	300,40 ± 14,98	4,99%
G20	89,30 ± 4,21	4,71%	192,30 ± 5,27	2,74%	247,40 ± 10,02	4,05%
G21	79,40 ± 5,49	6,91%	161,20 ± 6,05	3,75%	279,40 ± 7,68	2,75%
G22	75,80 ± 3,60	4,75%	175,30 ± 13,13	7,49%	254,00 ± 17,37	6,84%
G23	75,60 ± 6,82	9,03%	155,80 ± 8,60	5,52%	257,70 ± 7,82	3,03%
G24	75,70 ± 4,81	6,35%	178,60 ± 6,50	3,64%	275,40 ± 18,36	6,67%
G25	76,70 ± 3,44	4,49%	188,50 ± 4,88	2,59%	263,70 ± 10,73	4,07%
G26	100,20 ± 3,74	3,73%	209,50 ± 6,84	3,26%	269,50 ± 12,07	4,48%
G27	92,40 ± 3,14	3,39%	199,50 ± 6,33	3,17%	300,40 ± 14,98	4,99%

Tabla 9.4. Resultados de resistencia a la rotura de los prototipos

9.2.2. Friabilidad

En la Tabla 9.5 se presentan los valores correspondientes al ensayo de friabilidad realizado de acuerdo con la técnica descrita en el apartado 6.4.3.2.

Prototipos	Fuerza de compresión		
	5 kN	10 kN	15 kN
G1	0,7294	0,2161	0,1438
G2	0,3645	0,1280	0,2392
G3	0,0286	0,0291	0,1306
G4	0,3757	0,1831	0,2603
G5	0,6785	0,3294	0,1572
G6	0,3255	0,1698	0,0846
G7	0,1278	0,1136	0,1583
G8	0,2133	0,0988	0,1269
G9	0,4105	0,0555	0,1797
G10	0,3508	0,2924	0,3651
G11	0,3109	0,2545	0,2675
G12	0,3802	0,2810	0,3769
G13	0,3519	0,2402	0,2545
G14	0,3667	0,1557	0,3103
G15	0,3247	0,2261	0,2541
G16	0,3813	0,2960	0,3088
G17	0,2975	0,2260	0,2676
G18	0,4566	0,3151	0,4562
G19	0,4553	0,4833	0,4403
G20	0,4387	0,4102	0,3325
G21	0,3954	0,3667	0,2391
G22	0,3028	0,4628	0,5077
G23	0,3976	0,3134	0,2561
G24	0,5910	0,2102	0,3875
G25	0,3102	0,2710	0,2402
G26	0,1645	0,1829	0,2558
G27	0,4553	0,4833	0,4403

Tabla 9.5. Friabilidad de los prototipos (%)

Dado que los comprimidos preparados tienen un peso medio < 650 mg (en concreto, 350 mg), de acuerdo con lo indicado en la (*RFE, 2005e*), el ensayo debe realizarse sobre una muestra de 20 comprimidos.

La friabilidad se expresa como la pérdida de masa y se calcula como porcentaje de la masa inicial; de forma general, para la mayor parte de productos se consideran aceptables valores $\leq 1\%$ de la masa total de los comprimidos sometidos al ensayo.

En el presente estudio, la totalidad de los lotes de comprimidos obtenidos a las tres diferentes fuerzas de compresión programadas, pueden cualificarse como "satisfactorios" desde el punto de vista del ensayo de friabilidad.

9.2.3. Uniformidad de masa

En la Tabla 9.6 se presentan los valores medios del peso medio de los comprimidos del ensayo de uniformidad de masa realizado de acuerdo con la técnica descrita en el apartado 6.4.2.2.

Se considera que el ensayo es satisfactorio cuando como máximo la masa individual de 2 de las 20 unidades muestreadas se desvía de la masa media en un porcentaje $> 7,5$. Todos los ensayos realizados cumplen el requisito establecido.

Fuerza de compresión						
Proto- tipos	5 kN		10 kN		15 kN	
	peso promedio (mg) ± d.e.	c.v.	peso promedio (mg) ± d.e.	c.v.	peso promedio (mg) ± d.e.	c.v.
G1	349,65 ± 1,63	0,47%	347,10 ± 2,27	0,65%	347,45 ± 3,32	0,95%
G2	356,55 ± 2,61	0,73%	351,10 ± 2,07	0,59%	354,50 ± 2,52	0,71%
G3	347,20 ± 2,65	0,76%	342,95 ± 3,12	0,91%	344,60 ± 1,79	0,52%
G4	359,55 ± 2,67	0,74%	358,85 ± 2,58	0,72%	365,15 ± 2,06	0,56%
G5	346,85 ± 2,37	0,68%	349,10 ± 2,92	0,84%	349,90 ± 2,10	0,60%
G6	353,30 ± 3,28	0,93%	354,50 ± 2,52	0,71%	353,70 ± 2,56	0,72%
G7	351,65 ± 1,66	0,47%	351,70 ± 2,72	0,77%	347,30 ± 1,45	0,42%
G8	351,10 ± 3,51	1,00%	353,90 ± 2,53	0,72%	353,85 ± 3,99	1,13%
G9	357,05 ± 3,85	1,08%	361,60 ± 3,00	0,83%	358,80 ± 2,35	0,66%
G10	356,30 ± 3,25	0,91%	359,05 ± 3,86	1,07%	356,10 ± 3,08	0,86%
G11	353,80 ± 3,30	0,93%	353,70 ± 1,38	0,39%	355,20 ± 2,93	0,83%
G12	356,10 ± 2,13	0,60%	355,75 ± 2,51	0,71%	357,75 ± 2,29	0,64%
G13	355,25 ± 2,83	0,80%	353,85 ± 2,11	0,60%	353,65 ± 2,11	0,60%
G14	354,40 ± 1,98	0,56%	352,55 ± 2,56	0,73%	353,75 ± 2,10	0,59%
G15	354,15 ± 2,46	0,69%	353,90 ± 1,86	0,53%	354,15 ± 2,35	0,66%
G16	353,40 ± 3,27	0,92%	353,80 ± 1,74	0,49%	355,80 ± 3,04	0,85%
G17	353,00 ± 3,04	0,86%	354,05 ± 1,85	0,52%	354,95 ± 2,84	0,80%
G18	349,15 ± 2,92	0,84%	349,60 ± 3,38	0,97%	350,80 ± 3,04	0,87%
G19	353,15 ± 1,87	0,53%	351,50 ± 2,95	0,84%	351,65 ± 2,70	0,77%
G20	353,30 ± 3,10	0,88%	353,45 ± 1,39	0,39%	360,95 ± 3,24	0,90%
G21	354,10 ± 3,43	0,97%	354,50 ± 2,33	0,66%	355,45 ± 2,98	0,84%
G22	344,15 ± 3,12	0,91%	344,85 ± 3,57	1,04%	346,25 ± 3,02	0,87%
G23	352,15 ± 3,51	1,00%	351,00 ± 2,96	0,84%	351,40 ± 2,91	0,83%
G24	354,35 ± 3,56	1,00%	356,50 ± 2,40	0,68%	360,95 ± 3,85	1,07%
G25	354,60 ± 1,82	0,51%	350,55 ± 2,31	0,66%	353,85 ± 2,25	0,64%
G26	363,90 ± 2,17	0,60%	354,20 ± 2,75	0,78%	351,45 ± 2,89	0,82%
G27	353,15 ± 1,87	0,53%	351,50 ± 2,95	0,84%	351,65 ± 2,70	0,77%

Tabla 9.6. Valores de los pesos promedios de los prototipos

9.2.4. Disgregación

En la Tabla 9.7 se presentan los valores correspondientes al ensayo de disgregación de los comprimidos elaborados a tres fuerzas distintas a partir de los diferentes prototipos estudiados

prototipos	Fuerza de compresión		
	5 kN	10 kN	15 kN
G1	2	18	90
G2	2	20	150
G3	3	60	900
G4	2	30	170
G5	2	13	110
G6	2	15	90
G7	2	20	210
G8	3	15	90
G9	2	30	200
G10	15	50	330
G11	15	60	300
G12	2	25	210
G13	3	18	95
G14	2	40	300
G15	3	40	190
G16	2	25	240
G17	2	45	260
G18	2	20	240
G19	2	50	360
G20	3	55	195
G21	3	25	120
G22	2	35	320
G23	3	55	150
G24	3	40	300
G25	3	25	270
G26	5	50	180
G27	11	50	120

Tabla 9.7. Tiempos de disgregación de los prototipos

Los datos del tiempo de disgregación de los comprimidos obtenidos con una fuerza de compresión de 5 kN son muy similares entre

9.2.5. Índice de cohesión

En la Tabla 9.8 se presentan los valores del cálculo del índice de cohesión para los diferentes ensayos realizados.

Prototipos	Fuerza de compresión		
	5 kN	10 kN	15 kN
G1	967,31	1419,29	1485,33
G2	1087,04	1476,00	1535,53
G3	1860,78	2033,33	1875,82
G4	1400,00	1829,81	1677,85
G5	1000,00	1393,33	1477,92
G6	1209,62	1657,14	1551,61
G7	1452,73	1661,00	1696,05
G8	1203,92	1581,55	1552,98
G9	1169,81	1516,50	1496,10
G10	1577,78	1871,00	1905,19
G11	1835,19	1842,00	1902,67
G12	1598,15	1943,56	1907,19
G13	1373,08	1422,86	1682,12
G14	1380,39	1815,00	1680,79
G15	1374,58	1841,00	1744,37
G16	1322,64	1676,47	1539,74
G17	2062,75	1800,98	1872,67
G18	1564,00	1971,00	2056,29
G19	1811,76	1936,89	1976,32
G20	1653,70	1849,04	1649,33
G21	1498,11	1596,04	1746,25
G22	1403,70	1718,63	1704,70
G23	1350,00	1483,81	1695,39
G24	1484,31	1786,00	1811,84
G25	1534,00	1866,34	1701,29
G26	1789,29	1995,24	1761,44
G27	1776,92	1955,88	1950,65

Tabla 9.8. Índice de Cohesión de los prototipos

Como puede apreciarse, incluso en el peor de los casos, prototipo G1 fuerza aplicada de 5 kN se obtienen valores de índices de cohesión óptimos des de un punto de vista tecnológico.

9.3. *Discusión*

Salvo algún parámetro reológico que presenta valores inferiores a los deseables desde un punto de vista farmacotécnico, los diferentes prototipos estudiados cumplen los requisitos descritos en la RFE 3ed.

Todos los prototipos adquieren, incluso cuando se someten a la fuerza de compresión más baja, valores de resistencia a la rotura y friabilidad aceptables desde el punto de vista de su posible utilización en la industria farmacéutica.

Aunque como es previsible, la incorporación de principios activos puede modificar a la baja el comportamiento antes descrito, existe un amplio margen de trabajo: dado que como se aprecia en la tabla a los niveles de fuerza de compresión alto, la resistencia a la rotura adquirida cuando se trabaja con excipiente exento de principio activo (véase Tabla 11.1) los resultados de la resistencia a la rotura son muy elevados.

10. APLICACIÓN METODOLOGÍA SEDEM

Para conocer las cualidades de una mezcla pulverulenta es necesario someterla a distintos ensayos, cuyos resultados, previa interpretación, permiten discernir en que se podrán utilizar. En el presente trabajo se escoge la metodología SeDeM para valorar los dos prototipos seleccionados objeto de estudio en el proceso de diseño de un excipiente para compresión directa.

10.1. Transformación de los resultados

(Suñé, 2005)

Los valores numéricos (v), obtenidos experimentalmente en los distintos ensayos, se transforman mediante unas operaciones matemáticas para que queden comprendidos entre 0 y 10, considerando el valor 5 como el mínimo aceptable.

Estos valores transformados, son los que posteriormente se representan como radios de un polígono regular circunscrito a una circunferencia de radio = 10.

Los valores numéricos (v), obtenidos experimentalmente en los diferentes ensayos, se transformen mediante unas operaciones matemáticas para que queden comprendidos entre 0 y 10. El valor 5 se considera el mínimo aceptable. Estos valores transformados, son los que posteriormente se representan como radios de un polígono regular circunscrito a una circunferencia de radio = 10.

Las operaciones matemáticas que se deben realizar a los valores obtenidos (v) se resumen en la Tabla 10.1, donde figuran también las unidades y los valores límite de los diferentes parámetros:

Parámetro	Valores Límite (v)	Correspondencia a radio (r)	Transformación matemática aplicada a v
Densidad Aparente (D_a)	0 - 1 (g/ml)	0 -10	$10 \cdot v$
Densidad Compactada (D_c)	0 - 1 (g/ml)	0 -10	$10 \cdot v$
Índice de Esponjosidad (I_e)	0 - 1,2	0 -10	$10 \cdot v / 1,2$
Índice de Carr (IC%)	0 - 50 (%)	0 -10	$v / 5$
Índice de Cohesividad (I_{cd})	0 - 200 (N)	0 -10	$v / 20$
Índice de Hausner (IH)	3 - 0	0 -10	$10 - (10 \cdot v/3)$
Ángulo de Reposo (α)	50 - 0 ($^\circ$)	0 -10	$10 - (v/5)$
Tiempo de Deslizamiento (t'')	20 - 0 (s)	0 -10	$10 - (v/2)$
Humedad Relativa (%HR)	<i>Véase Valores Límite Humedad Relativa (%HR)</i>		
Higroscopicidad (%H)	20- 0 (%)	0 -10	$10 - (v/2)$
Partículas $\varnothing \leq 50 \mu\text{m}$ (%Pf)	50- 0 (%)	0 -10	$10 - (v/5)$
Índice de Homogeneidad (I_θ)	$0 - 2 \cdot 10^{-2}$	0 -10	$500 \cdot v$

Tabla 10.1. Transformaciones matemáticas, valores límites, y unidades de los parámetros

Valores Límite Humedad Relativa (%HR)

Se distinguen 3 casos según el valor experimental obtenido (v):

- $0 < v < 2$

En este caso la escala de valores del radio va de 0 a 10. Así, si $v = 0$, el valor del radio será 0, y si $v = 2$, el valor del radio será 10. Para obtener el valor del radio a partir de v , si está comprendido entre 0 y 2, ambos incluidos, aplicaremos la fórmula:

$$r = (10 \cdot v)/2$$

- $2 < v < 3$

En este caso la escala de valores del radio va de 10 a 5. Así, si $v = 2$, el valor del radio será 10, y si $v = 3$, el valor del radio será 5. Para obtener el valor del radio a partir de v , si está comprendido entre 2 y 3, ambos incluidos, aplicaremos la fórmula:

$$r = 5 \cdot (4 - v)$$

$$- \quad 3 < v < 10$$

En este caso la escala de valores del radio va de 5 a 0, es decir si $v = 3$, el valor del radio será 5, si $v = 10$, el valor del radio será 0. Para obtener el valor del radio a partir de v , si está comprendido entre 3 y 10, ambos incluidos, aplicaremos la fórmula:

$$r = (5/7) \cdot (10 - v)$$

10.2. Resultados experimentales

10.2.1. Valores transformados según método SeDeM.

Los valores de los parámetros, obtenidos experimentalmente y transformados mediante el método SeDeM (columna de fondo gris) se exponen en la Tabla 11.2

Parámetros	Prototipo G4		Prototipo G12	
Densidad Aparente (Da)	0,532 g/ml	5,32	0,508 g/ml	5,08
Densidad Compactada (Dc)	0,690 g/ml	6,9	0,667 g/ml	6,67
Índice de Esponjosidad (Ie)	0,43	3,58	0,47	3,92
Índice de Carr (IC%)	22,9	4,57	23,9	4,77
Índice de Cohesividad (Icd)	200	10	200	10
Índice de Hausner (IH)	1,3	5,68	1,31	5,62
Ángulo de Reposo (α)	25,2°	4,96	25,7°	4,86
Tiempo de deslizamiento (t'')	2,11 s	8,94	2,15 s	8,93
Humedad Relativa (%HR)	4,81	3,71	4,66	3,82
Higroscopicidad (%H)	0,4	9,8	1,29	9,35
Partículas $\leq 50\mu\text{m}$ (%Pf)	6	8,8	6	8,8
Índice de Homogeneidad (I θ)	0,0082	4,01	0,0079	3,95
SeDeM IGC	6,06		6,02	

Tabla 10.2. Valores obtenidos experimentalmente y transformados de los prototipos

10.2.2. Diagrama SeDeM

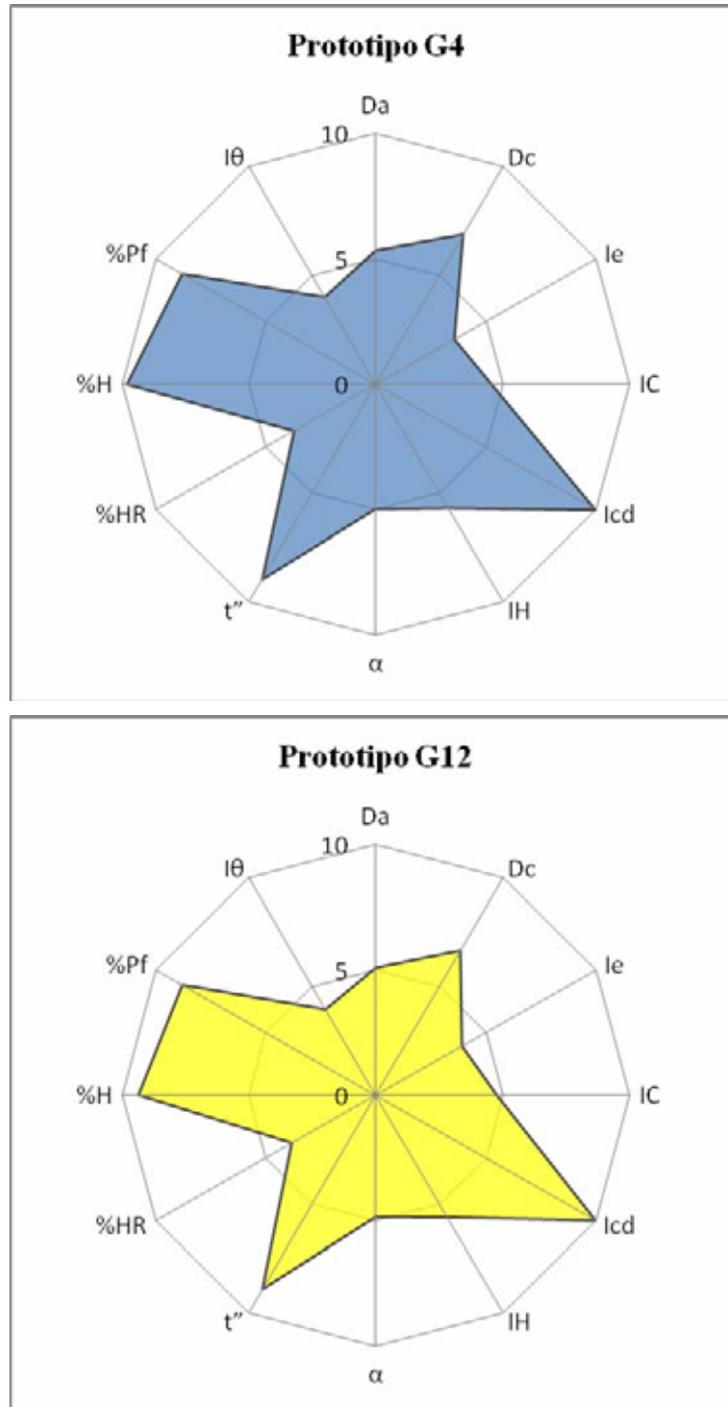


Fig. 10.1. Diagramas SeDeM

10.3. Discusión y comentarios de los resultados experimentales

Los diferentes prototipos estudiados presentan unos diagramas SeDeM prácticamente superponibles. Estos resultados dan a entender que las variaciones tecnológicas y operativas realizadas para obtener los diferentes prototipos no alteran el comportamiento del producto final.

Los dos prototipos estudiados presentan una mayoría de valores “excelentes”, pero también alguno “insuficiente” en el conjunto de categorías definidas por el método SeDeM; por ello, en conjunto, el resultado final (valor ICG) es superior a 6 para los dos prototipos estudiados, pero deja la puerta abierta a la mejora de los mismos; el método SeDeM facilita únicamente el inicio del proceso de optimización de los prototipos planteados, ya que permite apreciar las deficiencias que presentan, que deberemos a continuación ser capaces de compensar previo razonamiento de las herramientas, técnicas, etc. más adecuadas en cada caso.

11. APLICABILIDAD DEL PROTOTIPO G FRENTE A UN TRAZADOR (HIDROCLOROTIAZIDA)

Una vez determinadas las condiciones óptimas para el proceso de elaboración del excipiente tecnoprocesado, se escogen los dos lotes que se acercan más a las mismas con objeto estudiar el comportamiento del mismo cuando se le incorpora un trazador, en este caso se escoge la hidroclorotiazida:

- dosificación: 50 mg para un comprimido de 150 mg, es decir, proporción 1/3 respecto al peso final del comprimido,
- se prepara un lote de 600 g.

Los lotes que se aproximan más a las condiciones óptimas determinadas de acuerdo con la función de conveniencia coinciden para las tres fuerzas seleccionadas (lotes G4 y G12).

Obtención de los comprimidos

Debido a las características propias de la hidroclorotiazida, un polvo cristalino, no es posible la compresión de la mezcla prototipo-trazador debido a la falta de flujo que provoca en consecuencia un llenado no uniforme de la matriz.

El lubricante seleccionado es el estearato de magnesio (1% del peso total de la fórmula).

El proceso de obtención de los comprimidos es el que se detalla a continuación:

- Se elaboran los prototipos G4 y G12 de acuerdo con las especificaciones indicadas anteriormente (ver apartado 6.1.).
- Se incorpora la hidroclorotiazida, respectivamente a G4 y a G12 y se somete el conjunto a un proceso de mezclado durante 5 min en una mezcladora tipo Túrbula.
- Se incorpora el lubricante (1% de estearato de magnesio) y se mezcla durante 5 minutos

- Se comprimen las dos mezclas así obtenidas en las mismas condiciones que en los ensayos anteriores (véase 6.3.2.) pero utilizando punzones de 7 mm, en razón del peso final del comprimido (150mg).

Las formulaciones obtenidas de la mezcla de la hidroclorotiazida como trazador y los dos prototipos estudiados G4 y G12 los denominaremos de ahora en adelante como G4H y G12H respectivamente.

Se estudian los parámetros farmacotécnicos de los comprimidos obtenidos de acuerdo con lo descrito en el apartado 6.4. y se realiza asimismo el ensayo de disolución (según apartado 6.4.5.2).

11.1. Resultados experimentales: prototipos-hidroclorotiazida

11.1.1. Obtención de comprimidos

Debido a las características propias de la hidroclorotiazida, un polvo cristalino, no es posible la compresión de la mezcla prototipo-trazador debido a la falta de flujo y en consecuencia de un llenado no uniforme de la matriz.

Se adiciona a la mezcla el lubricante seleccionado, estearato de magnesio, y se mezcla durante 5 min.

A continuación se sigue la metodología descrita en el apartado 6.3.2.

Se realizan los siguientes ensayos farmacotécnicos:

11.1.2. Resistencia a la rotura

En la Tabla 11.1 se exponen los valores medios del ensayo de la resistencia a la rotura realizada según método descrito en el apartado 6.4.4.2. sobre comprimidos obtenidos a tres diferentes fuerzas de compresión

Mezcla	Fuerza de compresión aplicada								
	5 kN			10 kN			15 kN		
	promedio	± d.e.	c.v.	promedio	± d.e.	c.v.	promedio	± d.e.	c.v.
G4H	63,1	± 2,38	3,76	84,6	± 3,66	4,32	91,85	± 2,9	3,16
G12H	63,8	± 1,51	2,37	81,2	± 2,39	2,95	89,76	± 2,16	2,43

Tabla 11.1. Valores promedio, desviación estándar (de) y coeficiente de variación (cv%) del ensayo de resistencia a la rotura

Los valores de resistencia a la rotura de los comprimidos obtenidos con los prototipos G4 y G12 a los que se adjunta el trazador son significativamente inferiores a los obtenidos al comprimir los prototipos solos. Esta disminución es sin duda achacable a las características de falta de isodiametricidad y elevada cristalinidad de la hidroclorotiacida que, lógicamente cambia las condiciones en las que los excipientes aceptan la presión aplicada. Dicho efecto es particularmente importante cuando se trabaja a los niveles superiores (10 y 15 kN) de fuerza de compresión.

11.1.3. Friabilidad

En la Tabla 11.2 se exponen los valores correspondientes al ensayo de friabilidad realizado de acuerdo con la técnica descrita en el apartado 6.4.3.2.

Mezcla	Fuerza de compresión aplicada		
	5 kN	10 kN	15 kN
G4H	0,16	0,25	0,36
G12H	0,15	0,23	0,36

Tabla 11.2. Valores de friabilidad de los prototipos

El ensayo se realiza sobre una muestra de 20 comprimidos de acuerdo a lo que establece la RFE para comprimidos de peso medio < 650 mg (en concreto, 150 mg).

En el presente estudio los resultados obtenidos para los dos prototipos con hidroclorotiazida estudiados a las tres fuerzas de compresión establecidas, pueden cualificarse como "satisfactorios" desde el punto de vista del ensayo de friabilidad.

11.1.4. Uniformidad de masa

En la Tabla 11.3 se exponen los valores del peso medio de los comprimidos del ensayo de uniformidad de masa realizado de acuerdo con la técnica descrita en el apartado 6.4.2.2

Fuerza de compresión							
Mezcla	5 kN		10 kN		15 kN		
	peso promedio (mg) ± d.e.	c.v. (%)	peso promedio (mg) ± d.e.	c.v. (%)	peso promedio (mg) ± d.e.	c.v. (%)	
G 4H	152,85 ± 0,88	0,57	153,45 ± 0,99	0,65	153,6 ± 1,31	0,86	
G12H	152,65 ± 0,75	0,49	151,9 ± 1,17	0,77	152,55 ± 0,69	0,45	

Tabla 11.3. Valores promedio, desviación estándar y coeficiente de variación del ensayo de uniformidad de masa

Los resultados obtenidos en este ensayo no muestran diferencias destacables para los comprimidos elaborados con la mezcla prototipo-trazador. Este hecho permite confirmar que, en todos los casos se obtienen unas correctas características de flujo que permiten un llenado uniforme de la matriz.

11.1.5. Disgregación

En la Tabla 11.4 se exponen los valores correspondientes al ensayo de disgregación (realizado según apartado 6.4.1.2.), de comprimidos elaborados a las tres fuerzas programadas, a partir de los diferentes prototipos objeto de estudio.

Prototipo (F/C) %	Tiempos máximos de disgregación (s)		
	5 kN	10 kN	15 kN
A (22/75)	3	35	60
B (32/65)	4	35	55

Tabla 11.4. Tiempos máximos del ensayo de disgregación

Los tiempos de disgregación entre las mezclas prototipo-trazador son muy similares entre si. En cambio, si comparamos los resultados de estas mezclas con los de los prototipos, se observa una disminución importante en el tiempo de disgregación en los comprimidos obtenidos a la fuerza de compresión de 15 kN. Este efecto se correlaciona obviamente, con el apreciado al estudiar la resistencia a la rotura (veáse Tabla 11.1)

11.1.6. Disolución

11.1.6.1. Validación del método analítico

Determinación de la longitud de onda λ_{\max} , para la hidroclorotiazida

Para el trazador utilizado, la hidroclorotiazida, se realiza un barrido entre 200 y 600 nm con objeto de determinar la λ_{\max} . Se adjunta gráfico de la observancia obtenida (Fig. 11.1).

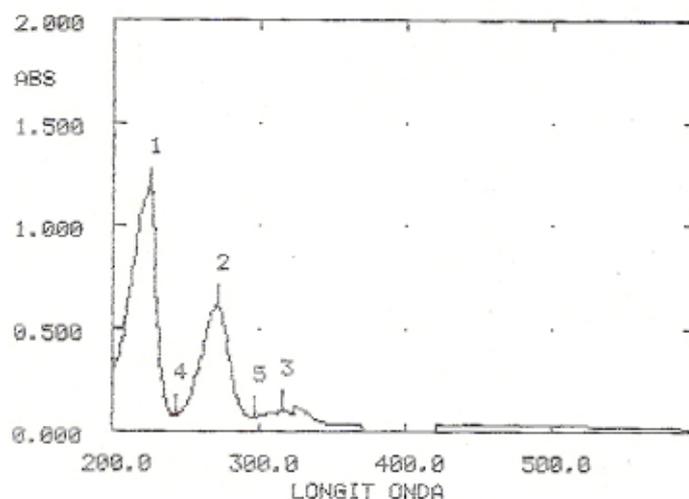


Fig. 11.1. Barrido entre 200 y 600 nm para la hidroclorotiazida

Los resultados obtenidos coinciden con las especificaciones analíticas referenciadas en *Clarke's Isolation and Identification of Drugs (1986)*.

11.1.6.2. Resultados de la validación de la metodología analítica

Las rectas de la validación de la hidroclorotiazida por espectrofotometría UV se preparan según la metodología descrita en el apartado 6.6.

En la tabla 6.1 se muestran las diferentes cantidades pesadas y la correspondiente concentración para cada una de las cinco rectas.

%	1		2		3		4		5	
	mg	Conc								
		µg/ml		µg/ml		µg/ml		µg/ml		
10	5,54	1,108	5,57	1,114	5,56	1,112	5,56	1,112	5,57	1,114
20	11,1	2,22	11,13	2,226	11,12	2,224	11,1	2,22	11,12	2,224
40	22,2	4,44	22,18	4,436	22,23	4,446	22,2	4,44	22,24	4,448
60	33,29	6,658	33,33	6,666	33,36	6,672	33,29	6,658	33,33	6,666
80	44,4	8,88	44,46	8,892	44,4	8,88	44,44	8,888	44,44	8,888
90	49,95	9,99	49,98	9,996	49,95	9,99	49,97	9,994	49,95	9,99
100	55,52	11,104	55,51	11,102	55,55	11,11	55,59	11,118	55,56	11,112
110	60,48	12,096	61,1	12,22	61,05	12,21	61,09	12,218	61,06	12,212
120	66,6	13,32	66,7	13,34	66,63	13,326	66,61	13,322	66,61	13,322
130	72,13	14,426	72,15	14,43	72,11	14,422	72,15	14,43	72,11	14,422

Tabla 11.5. mg de hidroclorotiazida y correspondiente concentración

11.1.6.2.1. Linealidad

El cálculo de la linealidad se realiza de acuerdo con lo descrito en el apartado 6.6.

En la tabla se presentan las relaciones entre las absorbancias y la concentración correspondiente de las 5 rectas de calibración obtenidas en la validación de la metodología analítica interdia.

[] $\mu\text{g/ml}$	FR 1	FR 2	FR 3	FR 4	FR 5	X	δ_{n-1}
1,11	0,0605	0,0691	0,0629	0,0638	0,0673	0,0647	0,0035
2,22	0,0619	0,0678	0,0692	0,0667	0,0688	0,0669	0,0030
4,44	0,0597	0,0663	0,0630	0,0633	0,0663	0,0637	0,0028
6,66	0,0628	0,0651	0,0631	0,0635	0,0675	0,0644	0,0019
8,88	0,0649	0,0670	0,0667	0,0659	0,0657	0,0661	0,0008
9,99	0,0632	0,0667	0,0654	0,0641	0,0653	0,0649	0,0013
11,1	0,0632	0,0640	0,0651	0,0643	0,0639	0,0641	0,0007
12,21	0,0642	0,0652	0,0644	0,0643	0,0644	0,0645	0,0004
13,32	0,0633	0,0636	0,0648	0,0644	0,0627	0,0638	0,0009
14,43	0,0635	0,0659	0,0639	0,0642	0,0659	0,0647	0,0011

X: media de los valores

δ_{n-1} : desviación estándar

Tabla 11.6. Factor de respuesta correspondiente a cada replicado

El factor de respuesta se calcula dividiendo la respuesta del método analítico por la concentración de la muestra. Si el intervalo es lineal, los CV% de los factores de respuesta deben ser semejantes entre sí y cercanos al valor de la pendiente. Si el coeficiente de variación de los factores de respuesta es menor de un 5%, se considera que presenta una linealidad suficiente.

Se determina el valor medio, la desviación estándar y el coeficiente de variación de los factores de respuesta calculados.

Estadística factores respuesta	
Media	0,06477628
Desviación estándar	0,00199014
CV%	3,07232121

Tabla 11.7. Estadística de los factores de respuesta para hiroclotiazida

El coeficiente de variación presenta un valor menor al establecido como indicador de linealidad (<5%), con lo cual se puede afirmarse la existencia de una relación de linealidad entre ambas variables.

La ecuación de la recta de calibrado $y = bx + a$, se determina tomando en abscisas las concentraciones (en $\mu\text{g/ml}$) y en ordenadas las correspondientes absorbancias:

Absorbancia = pendiente * concentración + ordenada origen

$$y = 0,064236x + 0,00301607$$

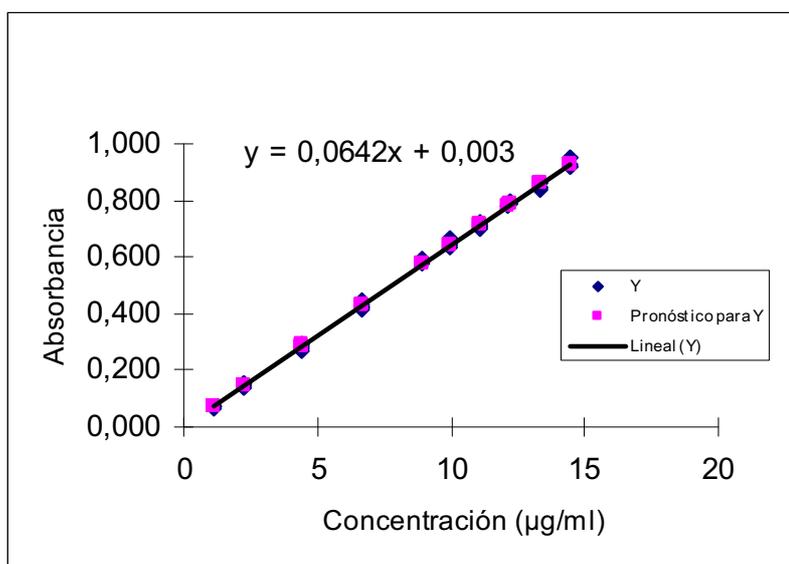


Fig. 11.2. Recta de calibración de la hidroclorotiazida en HCl 0,1 N

Estadísticas de la regresión	
Coefficiente de correlación múltiple	0,999239364
Coefficiente de determinación r^2	0,998479306
r^2 ajustado	0,998447624
Error típico	0,011297406
Observaciones	50

Tabla 11.8. Estadísticas de la regresión de hidroclorotiazida

Tanto el valor del coeficiente de correlación (próximo a 1, $r = 0,99923$) como el de determinación r^2 (0,998), indican una buena linealidad (tabla x). El coeficiente de determinación

da una indicación del grado de aproximación de los puntos a la relación lineal. Por lo tanto, puede afirmarse que esta relación lineal explica en un 99,84% la variancia de la absorbancia.

11.1.6.2.2. *Exactitud*

Para realizar este ensayo se ha preparado diferentes soluciones donde las concentraciones de dicho producto expresadas como $\mu\text{g/ml}$, entre 80% y 120% del contenido teórico. Se han efectuado 5 valoraciones de cada una de las concentraciones.

%	% real	Concentración real ($\mu\text{g/ml}$)	Absorb	Concentración extrapolada ($\mu\text{g/ml}$)	% Recuperación		
120	119,98	13,32	0,869	13,48	101,24	X	100,24
120	120,02	13,32	0,863	13,39	100,51		
120	120,00	13,32	0,874	13,56	101,81		
120	120,00	13,32	0,863	13,39	100,52		
120	120,02	13,32	0,834	12,94	97,12		
						SD	1,82715224
						CV %	1,81768419
110	108,88	12,10	0,777	12,05	99,62	X	100,04
110	109,99	12,22	0,797	12,36	101,16		
110	109,90	12,21	0,786	12,19	99,84		
110	109,97	12,22	0,786	12,19	99,78		
110	109,91	12,21	0,786	12,19	99,82		
						SD	0,6295443
						CV %	0,6306481
100	100,00	11,10	0,705	10,93	98,46	X	100,42
100	99,96	11,10	0,709	10,99	99,06		
100	100,00	11,10	0,722	11,19	100,85		
100	100,02	11,10	0,732	11,35	102,23		
100	100,04	11,10	0,727	11,27	101,51		
						SD	1,60761677
						CV %	1,59409625
90	89,95	9,99	0,652	10,10	101,10	X	100,96
90	89,95	9,99	0,651	10,09	100,95		
90	89,92	9,99	0,653	10,12	101,30		
90	89,97	10,00	0,667	10,34	103,42		
90	89,92	9,99	0,632	9,79	98,03		
						SD	1,92274802
						CV %	1,90175665
80	80,02	8,88	0,593	9,19	103,42	X	102,3
80	79,98	8,88	0,581	9,00	101,36		
80	79,98	8,88	0,583	9,03	101,71		
80	79,96	8,88	0,590	9,14	102,96		
80	80,00	8,88	0,585	9,06	102,04		
						SD	0,86404023
						CV %	0,84676299
						X	100,79
						SD	1,57537247
						CV %	1,56297693

Tabla 11.9. Resultados del ensayo de la exactitud

De los resultados obtenidos, Tabla 11.9 se desprende que el intervalo de concentraciones en estudio se encuentra comprendido entre 99,82 y 102,04 por lo que la técnica cumple con el requisito de exactitud siendo la recuperación media para todo el intervalo en estudio de 100,44% la cual es satisfactoria.

11.1.6.2.3. Precisión

Los coeficientes de variación están comprendidos entre 0,63% y 1,90%, por lo tanto puede concluirse que el método analítico es repetitivo dado que, en todos los casos no se supera el límite máximo especificado por las normas ICH (2%).

11.1.6.2.4. Límite de detección y límite de cuantificación

En las Tabla 11.10 se detallan los resultados obtenidos para los límites de detección y cuantificación, para el rango de concentración 1,10-14,43 $\mu\text{g/ml}$ de la metodología analítica utilizada para la hidroclorotiazida, calculados según el apartado 6.6.

REPLICADOS	LÍMITES DE DETECCIÓN	$x \pm s$
R1	0,075	0,076 \pm 0,016
R2	0,0797	
R3	0,091	
R4	0,048	
R5	0,085	

Tabla 11.10. Límite de detección correspondiente a cada replicado en la validación de la metodología analítica de la hidroclorotiazida para el rango de concentraciones 1,11-14,43 $\mu\text{g/ml}$, el promedio y desviación estándar

REPLICADOS	LÍMITES DE CUANTIFICACIÓN	$x \pm s$
R1	0,252	0,254 \pm 0,054
R2	0,266	
R3	0,304	
R4	0,163	
R5	0,285	

Tabla 11.11. Límite de cuantificación correspondiente a cada replicado en la validación de la metodología analítica de la hidroclorotiazida para el rango de concentraciones 1,11-14,43 $\mu\text{g/ml}$, el promedio y desviación estándar.

El límite de detección de la hidroclorotiazida en el rango establecido (1,11-14,43 µg/ml) es de $0,076 \pm 0,016$ y el límite de cuantificación $0,254 \pm 0,054$.

En la Tabla 11.12 se exponen los valores correspondientes al ensayo de disolución de cada uno de los replicados y su media realizado según la metodología descrita en el apartado 6.4.5.

Prototipo	Fuerza compresión (kN)	R1	R2	R3	R4	R5	R6	media
4	5	92,01	94,27	95,46	91,06	90,51	92,46	92,63
	10	100,79	97,79	97,95	97,44	96,12	96,34	97,74
	15	94,43	94,92	91,16	94,88	95,21	97,82	94,74
12	5	97,62	97,63	95,75	96,63	97,51	99,97	97,52
	10	97,47	97,33	96,91	97,47	99,99	96,21	97,57
	15	99,15	100,55	99,29	96,35	97,19	99,85	98,73

Tabla 11.12. % de hidroclorotiazida

Los resultados obtenidos muestran que el ensayo de disolución es satisfactorio según lo establecido en la monografía de la hidroclorotiazida de la USP (*USP, 2006*).

11.1.7. Discusión

Los diferentes ensayos farmacotécnicos realizados en comprimidos elaborados con las mezclas prototipo-trazador seleccionadas cumplen, independientemente de la fuerza de compresión a las que se las somete (en las condiciones experimentales del presente estudio), las especificaciones farmacotécnicas requeridas por la Real Farmacopea Española (3ªEd.).

11.1.8. Estudio de la cinética de disolución

La absorción de los principios activos a partir de formas farmacéuticas sólidas tras su administración oral depende de la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica, de la disolución o solubilización del principio activo bajo condiciones fisiológicas y de la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de los dos primeros pasos la disolución *in vitro* puede ser importante para la predicción de la disolución *in vivo*. Teniendo en cuenta estas consideraciones generales los tests de disolución *in vitro* para forma farmacéuticas sólidas de liberación inmediata se utilizan para: garantizar la calidad lote-lote, garantizar la estabilidad del fármaco, la calidad y la eficacia del mismo después de ciertos cambios en la formulación, proceso de obtención, y en el escalado, y en el desarrollo de nuevas formulaciones.

En el desarrollo de nuevas formulaciones los tests de disolución pueden ayudar en la selección de los excipientes y en la optimización del proceso de obtención.

Una vez seleccionados los prototipos más adecuados se realiza el estudio de sus correspondientes cinéticas de disolución, con la metódica y condiciones establecidas en el apartado 6.7.

11.1.8.1. Resultados del estudio de la cinética de disolución

Los prototipos utilizados en este estudio son el G4 y el G12, cada uno de ellos a las tres fuerzas de compresión ensayadas.

En lo que sigue se exponen, para cada formulación, las tablas de cantidades disueltas acumuladas de hidroclorotiazida (mg) en función del tiempo (min) para los diferentes replicados.

11.1.8.1.1. Prototipo G4H fuerza 5 kN: G4H(5)

G4H(5)

Tiempo(min)	R1	R 2	R3	R4	R5	R6
2	28,75	26,28	27,71	25,68	24,63	24,62
5	31,93	35,75	44,76	36,60	35,00	35,14
10	40,83	45,21	43,95	40,71	42,43	39,41
15	44,12	45,80	49,33	43,67	43,27	45,78
30	48,70	47,38	45,18	47,31	48,04	48,27
45	46,17	47,71	46,24	46,94	53,06	48,85
60	46,01	47,13	47,73	45,53	45,25	46,23

Tabla 11.13. Cantidades acumuladas de hidroloritazida (mg) de los replicados del prototipo G4H(5) en función del tiempo

G4H(5)

Tiempo (min)	Promedio	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
2	26,28	1,67	25,98	24,62	28,75
5	36,53	4,33	35,44	31,93	44,76
10	42,09	2,19	41,63	39,41	45,21
15	45,33	2,23	44,95	44,12	49,33
30	47,48	1,25	47,71	45,18	48,70
45	48,16	2,60	47,32	46,17	53,06
60	46,31	0,95	46,12	45,25	47,73

Tabla 11.14. Valores promedio, desviación estándar (DE), mediana, mínimo y máximo de las cantidades disueltas acumuladas de hidroclorotiazida en función del tiempo

11.1.8.1.2. Prototipo G4H fuerza 10 kN: G4H(10)

G4H(10)

Tiempo(min)	R1	R 2	R3	R4	R5	R6
2	16,79	18,91	18,23	22,05	17,38	16,05
5	29,78	30,60	35,29	30,79	31,17	31,66
10	39,72	38,12	39,32	43,55	41,76	42,87
15	45,82	44,75	44,53	47,54	46,62	46,61
30	48,89	46,55	49,03	49,29	49,97	48,63
45	48,57	48,02	48,29	47,74	48,11	45,28
60	50,39	48,90	48,97	48,72	48,06	48,17

Tabla 11.15. Cantidades acumuladas de hidroloritazida (mg) de los replicados del prototipo G4H(10) en función del tiempo

G4H(10)

Tiempo (min)	Promedio	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
2	18,23	2,13	17,81	16,05	22,05
5	31,55	1,94	30,98	29,78	35,29
10	40,89	2,16	40,74	38,12	43,55
15	45,98	1,17	46,22	44,53	47,54
30	48,73	1,16	48,96	46,55	49,97
45	47,67	1,20	48,07	45,28	48,57
60	48,87	0,84	48,81	48,06	50,39

Tabla 11.16. Valores promedio, desviación estándar (DE), mediana, mínimo y máximo de las cantidades disueltas acumuladas de hidroclorotiazida en función del tiempo

11.1.8.1.3. Prototipo G4H fuerza 15 kN: G4H(15)

G4H(15)

Tiempo(min)	R1	R2	R3	R4	R5	R6
2	11,60	15,83	13,00	14,34	16,66	13,15
5	24,23	24,86	26,82	28,00	27,8	27,04
10	36,16	37,99	36,98	39,19	38,24	36,42
15	42,06	43,84	41,27	44,14	43,24	40,85
30	46,25	43,67	44,31	47,67	48,84	46,15
45	47,90	48,21	45,38	47,72	46,92	46,48
60	47,22	47,46	45,58	47,44	47,61	48,91

Tabla 11.17. Cantidades acumuladas de hidroloritazida (mg) de los replicados del prototipo G4H(15) en función del tiempo

G4H(15)

Tiempo (min)	Promedio	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
2	14,10	1,9	13,75	11,6	16,66
5	26,46	1,56	26,93	24,23	28
10	37,50	1,17	37,48	36,16	39,19
15	42,57	1,37	42,65	40,85	44,14
30	46,15	1,96	46,2	43,67	48,84
45	47,10	1,06	47,32	45,38	48,21
60	47,37	1,06	47,45	45,58	48,91

Tabla 11.18. Valores promedio, desviación estándar (DE), mediana, mínimo y máximo de las cantidades disueltas acumuladas de hidroclorotiazida en función del tiempo

En la Fig. 11.3 se representan gráficamente los valores promedio de las cantidades disueltas acumuladas de hidroclorotiazida correspondientes a los comprimidos obtenidos del prototipo G4H a 3 fuerzas diferentes 5, 10 y 15 kN.

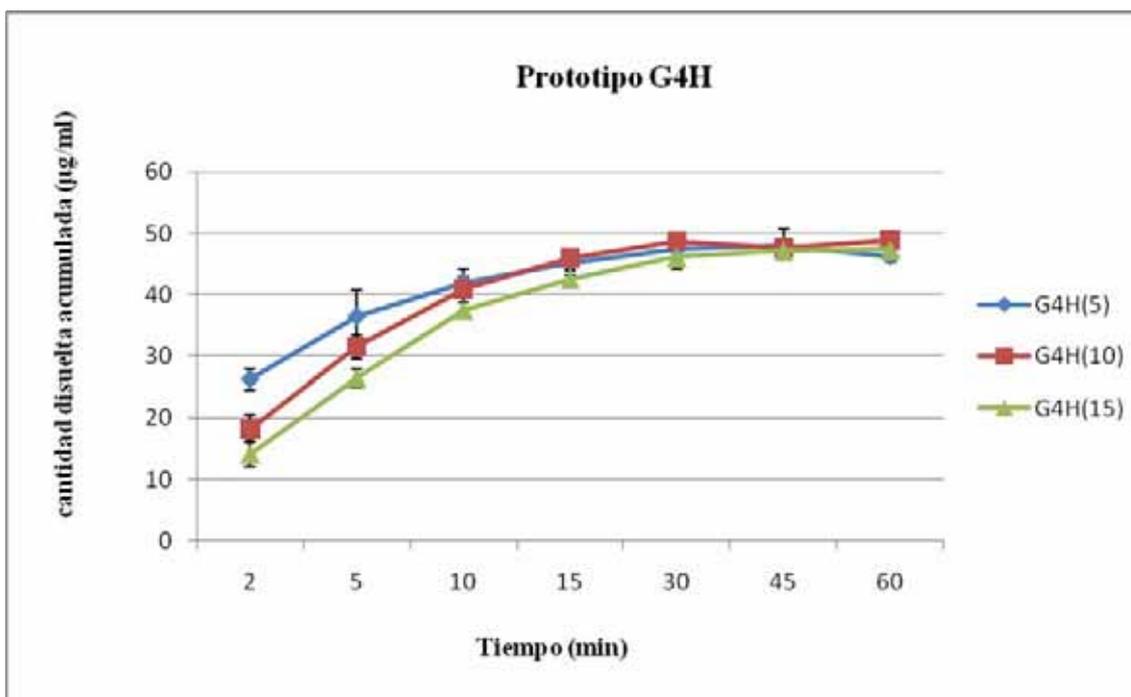


Fig. 11.3. Representación gráfica de las cantidades promedio disuelta acumulada de hidroclorotiazida frente al tiempo para las comprimidos del prototipo G4

11.1.8.1.4. Prototipo G12H fuerza 5 kN: G12H(5)

G12H(5)

Tiempo(min)	R1	R 2	R3	R4	R5	R6
2	22,17	20,04	23	23,05	19,55	20,64
5	34,66	32,1	35,95	38,73	30,77	33,39
10	39,94	36,78	43,76	40,8	40,04	40,23
15	45,83	45,15	46,05	45,66	44,65	46,14
30	45,24	47,15	47,44	47,43	48,2	48,69
45	48,14	49,00	47,91	49,83	48,65	49,35
60	48,81	48,81	47,87	48,31	48,76	49,98

Tabla 11.19. Cantidades acumuladas de hidroloritazida (mg) de los replicados del prototipo G12H(5) en función del tiempo

G12H(5)

Tiempo min)	Promedio	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
2	21,41	1,53	21,4	19,55	23,05
5	34,27	2,85	34,03	30,77	38,73
10	40,26	2,23	40,13	36,78	43,76
15	45,58	0,58	45,74	44,65	46,14
30	47,36	1,19	47,44	45,24	48,69
45	48,81	0,73	48,83	47,91	49,83
60	48,76	0,71	48,78	47,87	49,98

Tabla 11.20. Valores promedio, desviación estándar (DE), mediana, mínimo y máximo de las cantidades disueltas acumuladas de hidroclorotiazida en función del tiempo

11.1.8.1.5. Prototipo G12H fuerza 10 kN: G12H(10)

G12H(10)

Tiempo(min)	R1	R 2	R3	R4	R5	R6
2	21,43	17,15	20,94	20,87	22,48	22,34
5	34,73	31,86	35,22	35,36	33,4	35,99
10	43,27	40,33	43,69	45,16	43,13	43,13
15	47,2	45,73	46,99	47,34	45,51	45,16
30	47,83	47,27	44,95	47,2	50,07	47,69
45	46,92	49,16	46,71	47,2	50	46,57
60	48,74	48,67	48,46	48,74	50	48,11

Tabla 11.21. Cantidades acumuladas de hidroloritazida (mg) de los replicados del prototipo G12H(10) en función del tiempo

G12H(10)

Tiempo (min)	Promedio	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
2	20,77	1,94	21,18	17,15	22,48
5	34,00	1,53	34,98	31,86	35,99
10	41,32	1,57	43,2	40,33	45,16
15	45,00	0,96	46,36	45,16	47,34
30	47,7	1,63	47,48	44,95	50,07
45	47,76	1,45	47,06	46,57	50,00
60	48,78	0,64	48,70	48,11	50,00

Tabla 11.22. Valores promedio, desviación estándar (DE), mediana, mínimo y máximo de las cantidades disueltas acumuladas de hidroclorotiazida en función del tiempo

11.1.8.1.6. Prototipo G12H fuerza 5 kN: G12H(15)

G12H(15)

Tiempo(min)	R1	R 2	R3	R4	R5	R6
2	17,72	16,52	16,38	19,4	21,78	18,14
5	31,3	30,46	31,09	35,15	36,27	31,51
10	40,4	41,31	41,24	42,71	44,25	44,11
15	45,37	46,78	45,94	47,62	46,92	46,01
30	50,14	49,93	50	49,44	49,93	49,51
45	49,93	51,33	50	49,3	49,65	49,51
60	49,58	50,28	49,65	48,18	48,6	49,93

Tabla 11.23. Cantidades acumuladas de hidroloritazida (mg) de los replicados del prototipo G12H(15) en función del tiempo

G12H(15)

Tiempo (min)	Promedio	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
2	18,32	2,02	17,93	16,38	21,78
5	32,63	2,44	31,4	30,46	36,27
10	42,34	1,61	42,01	40,4	44,25
15	46,44	0,81	46,39	45,37	47,62
30	49,82	0,28	49,93	49,44	50,14
45	49,95	0,72	49,79	49,3	51,33
60	49,37	0,81	49,61	48,18	50,28

Tabla 11.24. Valores promedio, desviación estándar (DE), mediana, mínimo y máximo de las cantidades disueltas acumuladas de hidroclorotiazida en función del tiempo

En la Fig. 11.4. se representan gráficamente los valores promedio de las cantidades disueltas acumuladas de hidroclorotiazida correspondientes a los comprimidos obtenidos del prototipo G12 a 3 fuerzas diferentes 5, 10 y 15 kN.

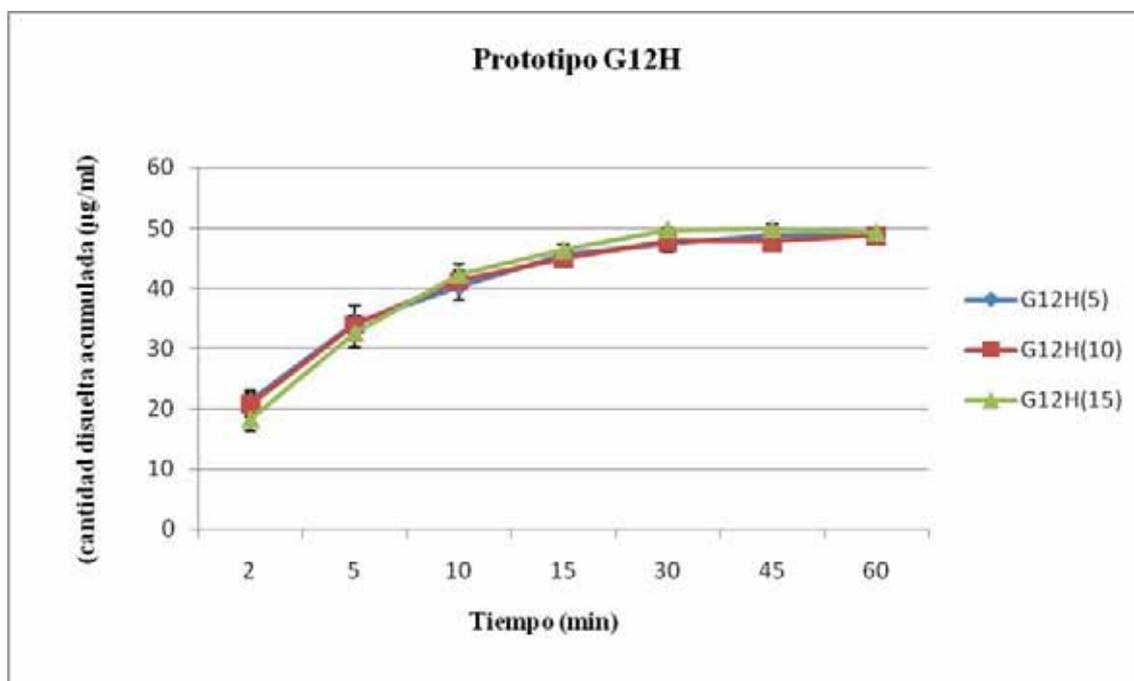


Fig. 11.4. Representación gráfica de las cantidades promedio disuelta acumulada de hidroclorotiazida frente al tiempo para los comprimidos del prototipo G12

11.1.8.2. Resultados de la selección de la función

En las Tablas 11.25-30 se exponen los valores de AIC obtenidos después de ajustar la función de orden cero, orden uno, y función de Weibull a los valores promedio de hidrocortiazida disueltos acumulados en función del tiempo correspondientes a los prototipos G4H(5), G4H(10) y G4H(15).

Como criterio discriminador se utiliza el AIC, Akaike's Information Criterion, AIC.

Las unidades de las funciones de ajustado para la disolución de la hidrocortiazida en este estudio son las siguientes:

FUNCIONES	PARÁMETROS	UNIDADES
CERO	K_d	$\mu\text{g/ml}$
UNO	$Q_{\text{máx}}$	μg
	K_d	$\mu\text{g/ml}$
WEIBULL	$Q_{\text{máx}}$	μg
	t_d	h
	β	-----

Tabla 11.25. Unidades de los parámetros de las funciones

11.1.8.2.1. Prototipo G4H fuerza 5 kN: G4H(5)

G4H(5)					
	AIC	Parámetros		EE	CV %
Orden cero	59,94625	K_d	1,12030	0,30883	27,57
Orden uno	26,45198	$Q_{\text{máx}}$	48,16000	0,46091	1,04
		K_d	0,93000	0,36237	0,04
Función Weibull	12,45272	$Q_{\text{máx}}$	47,49662	0,52394	1,10
		t_d	0,35723	0,02154	6,03
		β	0,64612	0,04884	7,56

Tabla 11.26. Valores de AIC, de los parámetros funcionales su error estándar (EE) y el coeficiente de variación (CV) correspondientes a las funciones de orden cero, orden uno y Weibull para el lote G4H(5).

11.1.8.2.2. Prototipo G4H fuerza 10 kN: G4H(10)

G4H(10)					
	AIC	Parámetros		EE	CV %
Orden cero	58,6615	K_d	1,13851	0,27984	24,58
Orden uno	16,4559	$Q_{m\acute{a}x}$	48,10214	0,57384	1,19
		K_d	0,21375	0,01080	5,05
Función Weibull	9,63533	$Q_{m\acute{a}x}$	48,58606	0,39485	0,81
		t_d	0,21015	0,00707	3,36
		β	0,87559	0,03766	4,30

Tabla 11.27. Valores de AIC, de los parámetros funcionales su error estándar (EE) y el coeficiente de variación (CV) correspondientes a las funciones de orden cero, orden uno y Weibull para el lote G4H(10).

11.1.8.2.3. Prototipo G4H fuerza 15 kN: G4H(15)

G4H(15)					
	AIC	Parámetros		EE	CV %
Orden cero	56,73378	K_d	1,09322	0,24551	22,46
Orden uno	7,27374	$Q_{m\acute{a}x}$	46,84916	0,31800	0,68
		K_d	0,16581	0,00432	2,61
Función Weibull	-3,38469	$Q_{m\acute{a}x}$	47,13995	0,16250	0,34
		t_d	0,16359	0,00210	1,29
		β	0,92975	0,01493	1,61

Tabla 11.28. Valores de AIC, de los parámetros funcionales su error estándar (EE) y el coeficiente de variación (CV) correspondientes a las funciones de orden cero, orden uno y Weibull para el lote G4H(15).

11.1.8.2.4. Prototipo G12H fuerza 5 kN: G12H(5)

G12H(5)					
	AIC	Parámetros		EE	CV %
Orden cero	58,90166	K_d	1,14018	0,28662	25,14
Orden uno	25,76763	$Q_{m\acute{a}x}$	47,33279	1,06807	2,26
		K_d	0,25704	0,02637	10,26
Función Weibull	145383	$Q_{m\acute{a}x}$	48,67627	0,62484	1,28
		t_d	0,24345	0,01416	5,82
		β	0,72233	0,05026	6,96

Tabla 11.29. Valores de AIC, de los parámetros funcionales su error estándar (EE) y el coeficiente de variación (CV) correspondientes a las funciones de orden cero, orden uno y Weibull para el lote G12H(5).

11.1.8.2.5. Prototipo G12H fuerza 10 kN: G12H(10)

G12(10)					
	AIC	Parámetros		EE	CV %
Orden cero	58,91224	K_d	1,13486	0,28684	25,28
Orden uno	21,89716	$Q_{m\acute{a}x}$	47,23303	0,81118	1,72
		K_d	0,25558	0,01991	7,79
Función Weibull	7,88196	$Q_{m\acute{a}x}$	48,21002	0,36191	0,75
		t_d	0,24581	0,00833	3,39
		β	0,77451	0,03280	4,24

Tabla 11.30. Valores de AIC, de los parámetros funcionales su error estándar (EE) y el coeficiente de variación (CV) correspondientes a las funciones de orden cero, orden uno y Weibull para el lote G12H(10).

11.1.8.2.6. Prototipo G12H fuerza 15 kN: G12H(15)

G12H(15)					
	AIC	Parámetros		EE	CV %
Orden cero	58,9287	K_d	1,16647	0,28718	24,62
Orden uno	14,20055	$Q_{m\acute{a}x}$	49,29840	0,48858	0,99
		K_d	0,21418	0,00900	4,20
Función Weibull	2,05987	$Q_{m\acute{a}x}$	49,76676	0,22850	0,46
		t_d	0,21033	0,00399	1,90
		β	0,88383	0,02155	2,44

Tabla 11.31. Valores de AIC, de los parámetros funcionales su error estándar (EE) y el coeficiente de variación (CV) correspondientes a las funciones de orden cero, orden uno y Weibull para el lote G12H(15).

Como criterio discriminatorio se utiliza el AIC, Akaike's Information Criterion, AIC. La función de cinética de disolución a la que mejor se ajustan los comprimidos de los dos prototipos estudiados obtenidos, cada uno de ellos a 3 fuerzas de compresión diferentes es la función de Weibull.

11.1.8.2.7. Parámetros individuales para la función de Weibull

En las Tablas 11.31-36 se exponen los valores de los parámetros individuales de la mejor función de ajustado, la función de Weibull, para cada replicado de los diferentes lotes estudiados, junto con su error estándar (EE) i el coeficiente de variación (CV%).

11.1.8.2.7.1. Prototipo G4H fuerza 5 kN: G4H(5)

G4H(5)

	Parámetros		EE	CV %
R1	Q _{máx}	47,870496	2,49	5,21
	t _d	0,347188	0,09	25,07
	β	0,508140	0,14	27,37
R2	Q _{máx}	47,592156	0,64	1,35
	t _d	0,354506	0,02	7,27
	β	0,729619	0,07	9,93
R3	Q _{máx}	46,496507	0,95	2,04
	t _d	0,465915	0,04	9,02
	β	1,388022	0,43	31,26
R4	Q _{máx}	46,638544	0,75	1,6
	t _d	0,360137	0,03	8,75
	β	0,626463	0,07	10,79
R5	Q _{máx}	49,064666	2,31	4,71
	t _d	0,282084	0,06	22,45
	β	0,621531	0,16	25,8
R6	Q _{máx}	48,157158	1,258889	2,61
	t _d	0,292332	0,037265	12,75
	β	0,635386	0,095367	15,01

Tabla 11.32. Valores de los parámetros individuales para la función de ajustado de Weibull para cada replicado del lote G4H(5) junto con su error estándar y el coeficiente de variación

11.1.8.2.7.2. Prototipo G4H fuerza 10 kN: G4H(10)

G4H(10)

	Parámetros		EE	CV %
R1	Q _{máx}	49,610350	0,51	1,02
	t _d	0,180591	0,01	4,01
	β	0,874437	0,04	4,93
R2	Q _{máx}	48,505780	0,74	1,53
	t _d	0,195348	0,01	6,34
	β	0,749969	0,05	7,21
R3	Q _{máx}	48,710500	1,32	2,71
	t _d	0,221224	0,03	11,71
	β	0,796355	0,11	14,39
R4	Q _{máx}	49,016920	1,17	2,38
	t _d	0,237109	0,02	10,47
	β	0,821956	0,11	13,4
R5	Q _{máx}	48,808990	0,53	1,09
	t _d	0,206276	0,01	4,36
	β	0,946995	0,06	5,81
R6	Q _{máx}	47,442670	0,72	1,51
	t _d	0,219976	0,01	5,91
	β	1,089232	0,1	8,86

Tabla 11.33. Valores de los parámetros individuales para la función de ajustado de Weibull para cada replicado del lote G4H(10) junto con su error estandar y el coeficiente de variación.

11.1.8.2.7.3. Prototipo G4H fuerza 15 kN: G4H(15)

G4H(15)

	Parámetros		EE	CV %
R1	$Q_{\text{máx}}$	47,37938	0,26	0,54
	t_d	0,143406	0	1,89
	β	1,010769	0,02	2,45
R2	$Q_{\text{máx}}$	47,11898	1,37	2,9
	t_d	0,165858	0,02	10,98
	β	0,897096	0,12	13,44
R3	$Q_{\text{máx}}$	45,15566	0,34	0,75
	t_d	0,173302	0	2,81
	β	0,977636	0,04	3,67
R4	$Q_{\text{máx}}$	47,70534	0,12	0,25
	t_d	0,175604	0	0,95
	β	0,98121	0,01	1,24
R5	$Q_{\text{máx}}$	48,04323	0,69	1,43
	t_d	0,17484	0,01	5,6
	β	0,852933	0,06	6,71
R6	$Q_{\text{máx}}$	47,60989	0,81	1,7
	t_d	0,151541	0,01	6,29
	β	0,872414	0,06	7,39

Tabla 11.34. Valores de los parámetros individuales para la función de ajustado de Weibull para cada replicado del lote G4H(15) junto con su error estandar y el coeficiente de variación

11.1.8.2.7.4. Prototipo G12H fuerza 5 kN: G12H(5)

G12H(5)

	Parámetros		EE	CV %
R1	Q _{máx}	47,913858	1,07	2,23
	t _d	0,263745	0,03	10,46
	β	0,700515	0,09	12,61
R2	Q _{máx}	49,289554	1,39	2,82
	t _d	0,197009	0,02	11,74
	β	0,682132	0,09	12,5
R3	Q _{máx}	47,765534	0,1	0,2
	t _d	0,299994	0	0,98
	β	0,817974	0,01	1,38
R4	Q _{máx}	48,537418	1,37	2,83
	t _d	0,299812	0,04	14,06
	β	0,702725	0,12	17,7
R5	Q _{máx}	48,961137	0,22	0,46
	t _d	0,202624	0	1,93
	β	0,766634	0,02	2,25
R6	Q _{máx}	49,798111	0,58	1,17
	t _d	0,218627	0,01	5,09
	β	0,73708	0,04	5,95

Tabla 11.35. Valores de los parámetros individuales para la función de ajustado de Weibull para cada replicado del lote G12H(5) junto con su error estándar y el coeficiente de variación

11.1.8.2.7.5. Prototipo G12H fuerza 10 kN: G12H(10)

G12H(10)

	Parámetros		EE	CV %
R1	Q _{máx}	47,998677	0,45	0,95
	t _d	0,27059	0,01	4,28
	β	0,872477	0,05	6
R2	Q _{máx}	48,519756	0,54	1,12
	t _d	0,20422	0,01	4,57
	β	0,888585	0,05	5,84
R3	Q _{máx}	46,923329	0,72	1,54
	t _d	0,285817	0,02	6,89
	β	0,955648	0,1	10,63
R4	Q _{máx}	47,8579	0,4	0,84
	t _d	0,278554	0,01	3,69
	β	0,980112	0,06	5,72
R5	Q _{máx}	50,333137	0,45	0,9
	t _d	0,235421	0,01	4,02
	β	0,717769	0,03	4,74
R6	Q _{máx}	47,342796	0,422005	0,89
	t _d	0,296182	0,01261	4,26
	β	0,82464	0,049139	5,96

Tabla 11.36. Valores de los parámetros individuales para la función de ajustado de Weibull para cada replicado del lote G12H(10) junto con su error estándar y el coeficiente de variación.

11.1.8.2.7.6. Prototipo G12H fuerza 15 kN: G12H(15)

G12H(15)

	Parámetros		EE	CV %
R1	$Q_{\text{máx}}$	50,0829	0,39	0,78
	t_d	0,188639	0,01	3,16
	β	0,834856	0,03	3,81
R2	$Q_{\text{máx}}$	50,726893	0,3	0,59
	t_d	0,180628	0	2,28
	β	0,911336	0,03	2,87
R3	$Q_{\text{máx}}$	49,944512	0,29	0,57
	t_d	0,187842	0	2,25
	β	0,916469	0,03	2,87
R4	$Q_{\text{máx}}$	48,967335	0,55	1,12
	t_d	0,244077	0,01	4,83
	β	0,916725	0,06	6,69
R5	$Q_{\text{máx}}$	49,299027	0,4	0,81
	t_d	0,270046	0,01	3,7
	β	0,847887	0,04	5,07
R6	$Q_{\text{máx}}$	49,654701	0,51	1,03
	t_d	0,209991	0,01	4,2
	β	0,929853	0,05	5,56

Tabla 11.37. Valores de los parámetros individuales para la función de ajustado de Weibull para cada replicado del lote G12H(15) junto con su error estándar y el coeficiente de variación.

11.1.8.2.8. Estudio estadístico para $Q_{m\acute{a}x}$, t_d y β

Todos los lotes estudiados siguen la misma cinética de disolución, ajustándose al modelo descrito por la función de Weibull. Se comparan los parámetros característicos de dicha función ($Q_{m\acute{a}x}$, t_d y β) para detectar si existen diferencias estadísticamente significativas entre lotes así como entre las diferentes fuerzas aplicadas para la obtención de los mismos. En este sentido, se realiza un ANOVA multifactorial (programa StatGraphics 5.1) con los valores experimentales correspondientes a los dos prototipos estudiados (G4H y G12H).

$Q_{m\acute{a}x}$

Representa la cantidad máxima disuelta de principio activo; en relación a la variable fuerza de compresión, no existen diferencias estadísticamente significativas entre la cinética de disolución de los comprimidos elaborados a 3 fuerzas de compresión distintas ($p = 0,7978$). En cambio, al comparar los 2 prototipos entre sí, $p = 0,0075$, y por tanto existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de $Q_{m\acute{a}x}$ atribuibles a la fuerza de compresión con la que se obtienen los diferentes lotes objeto de estudio.

t_d

Es el tiempo que tarda en disolverse el 63,2 % de la cantidad máxima de principio activo susceptible de hacerlo. El Anova permite concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,07995$) entre prototipos en relación a t_d . Sí existen en cambio ($p = 0,0009$) cuando se estudia la significación de la fuerza de compresión con la que se obtienen los diferentes lotes objeto de estudio.

β

Es un parámetro de forma de la función de Weibull. El Anova permite concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,6709$) entre prototipos en relación a β . Tampoco existen ($p = 0,0816$) cuando se estudia la significación de la fuerza de compresión con la que se obtienen los diferentes lotes objeto de estudio.

11.1.8.2.9. Parámetros amodelísticos.

	MDT	Area bajo la curva	Eficiencia
5	3,99226117	2657,53	91,96
10	4,14211087	2648,46706	90,3259957
15	6,45660844	2508,29655	90,2527521
5	5,14409889	2655,92294	90,6814145
10	5,41124216	2642,22503	90,2717829
15	5,1066571	2719,21609	90,7315266

Tabla 11.38. Valores medios de los parámetros amodelísticos tiempo medio de disolución MDT, área bajo la curva AUC y eficiencia para los prototipos G4H y G12H.

11.1.8.2.10. Estudio estadístico de los parámetros amodelísticos.

Se realiza un ANOVA multifactorial (programa StatGraphics 5.1) con los valores experimentales correspondientes a los parámetros amodelísticos del ensayo de disolución de los dos prototipos estudiados (G4H y G12H).

MDT (tiempo medio de disolución)

El Anova permite concluir que existen diferencias estadísticamente significativas entre prototipos en relación al parámetro MDT ($p = 0,0286$). Asimismo, también se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los valores de MDT atribuibles a la fuerza de compresión con la que se obtienen los diferentes lotes objeto de estudio ($p = 0,0023$).

Eficiencia de disolución

El Anova permite concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0674$) entre prototipos en relación a la eficiencia de disolución. Tampoco existen ($p = 0,6390$) cuando se estudia la significación de la fuerza de compresión con la que se obtienen los diferentes lotes objeto de estudio.

AUC (área bajo la curva de disolución)

El Anova permite concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,1848$) entre prototipos en relación al parámetro AUC. Tampoco existen ($p = 0,1347$) cuando se estudia la significación de la fuerza de compresión con la que se obtienen los diferentes productos objeto de estudio.

11.1.8.3. Discusión

El estudio de la cinética de disolución de la hidroclorotiazida utilizada como trazador en comprimidos elaborados por compresión directa a partir del excipiente en fase de desarrollo muestra que todas las formulaciones estudiadas presentan el mismo perfil, ajustándose en todos los casos al modelo de la función de Weibull.

Todos los valores de la eficiencia son superiores a un 90% y muy similares entre si lo que sugiere que los dos prototipos estudiados excipientes tipo excipiente tecnoprocesado pueden ser utilizados en formulaciones de principios activos de baja dosificación y de disgregación rápida

A pesar de las diferencias estadísticamente significativas observadas en el parámetro t_d entre los lotes para todos los valores de fuerza, dado los bajos valores del tiempo total de disolución, éstos no parecen relevantes como para indicar posibles diferencias de comportamiento in vivo.

Los cambios estadísticamente significativos en los valores de Q_{max} para el valor de fuerza superior entre los prototipos, marca una tendencia a una mayor eficacia de disolución del prototipo G4 en relación al G12.

Los diferentes ensayos farmacotécnicos realizados en comprimidos elaborados con las mezclas prototipo-trazador seleccionadas cumplen, independientemente de la fuerza de compresión a las que se las somete (en las condiciones experimentales del presente estudio), las especificaciones farmacotécnicas requeridas por la Real Farmacopea Española (3ªEd.), así como las correspondientes al ensayo de disolución para comprimidos de Hidroclorotiazida descrito en USP XXIX.

En este sentido, y de acuerdo con los objetivos iniciales de la presente memoria, puede afirmarse que los prototipos de excipientes tecnoprocesados seleccionados (y puestos a punto en el presente trabajo) pueden ser empleados como vehículos para la formulación de comprimidos que incorporen principios activos poco hidrosolubles y dosificados en pequeña cantidad (50mg en el modelo estudiado, con hidroclorotiazida como trazador).

Conclusiones

12. CONCLUSIONES

- La aplicación de un tecnoprocesado consistente en la granulación conjunta de fosfato dicálcico y celulosa microcristalina (3:1) en las condiciones establecidas en la presente memoria (granulación utilizando como aglutinante una dispersión acuosa de povidona al 3% p/p, seguida de amasado (Lödige)), permite la obtención de unos primeros prototipos de excipiente que aceptan correctamente la fuerza de compresión a las que se los somete, incluso sin adición de lubricantes, a diferencia de lo que sucede para las correspondientes mezclas físicas. Los valores de deformación plástica (índice de plasticidad) de dichos granulados pueden ser considerados ya como aceptables para su posible empleo en industria farmacéutica, incluso al ser sometidos a la menor de las fuerzas de compresión programadas (5 kN).
- La aplicación de un diseño del tipo Box-Benken ha permitido establecer unas condiciones óptimas de trabajo entre los niveles seleccionados para las diferentes variables operativas estudiadas (volumen de solución aglutinante: 350 ml; concentración de aglutinante: 6 %; tiempo de amasado: 2 minutos; forma de adición de la solución aglutinante: en tres fracciones iguales) para lotes de 600 g de granulado.
- La aplicación de la función de conveniencia a las respuestas de las diferentes variables tecnológicas estudiadas en los prototipos de excipiente tecnoprocesado objeto de desarrollo permite establecer que, independientemente de la fuerza de compresión aplicada los diferentes prototipos, las mejores condiciones de elaboración son coincidentes.
- La determinación de los parámetros reológicos y farmacotécnicos de los 27 prototipos seleccionados en la primera fase del presente desarrollo permite otorgar a todos ellos la consideración de "aptos" para su posible utilización en formulación de comprimidos obtenidos por compresión directa. A pesar de ello, y de acuerdo con los resultados de la función de conveniencia aplicada, se seleccionan únicamente dos de dichos prototipos para proseguir el desarrollo propuesto y pasar a la siguiente etapa del mismo: estudio del comportamiento de los prototipos resultantes del screening frente a un trazador; en concreto hidroclorotiazida, como modelo de fármaco poco soluble incorporado a dosis baja (≤ 50 mg/comprimido).

- Los prototipos de excipiente tecnoprocesado seleccionados presentan valores de Índice de correcta compresibilidad (IGC) > 5 , indicativos, de acuerdo con la metodología SeDeM de su aptitud para poder ser empleados en compresión directa.
- La validación de la metódica analítica de la hidroclorotiazida por espectrofotometría UV ha resultado ser lineal, exacta y precisa en los rangos de concentraciones estudiadas.
- La cinética de disolución de comprimidos elaborados con el prototipo de excipiente tecnoprocesado seleccionado conteniendo hidroclorotiazida como trazador, a las tres fuerzas de compresión seleccionadas, se ajusta, en todos los casos a un mismo modelo, que corresponde a la función de Weibull.
- Los prototipos de excipientes tecnoprocesados seleccionados y puestos a punto en el presente trabajo pueden ser considerados aptos como vehículos para la formulación de comprimidos que incorporen principios activos poco solubles a dosis bajas (relación estudiada p.a./excipiente: 1/3).

Bibliografía

13. BIBLIOGRAFÍA

AEFI. Validación de métodos analíticos. Barcelona. 2001.

Algin E, Kiliçarslan M, Karatas A, Yüksel N, Baykara T. Effects of Direct Tableting Agents on Drug Release Kinetics and Swelling Behavior of Hydrophilic Matrix Tablets. *Turk J Med Sci.* 2006; 36(3): 177-184.

Allen JD, MCANAH. Improving DC with SMCC. *Manuf Chem.* 1996; 67(12): 19-23.

Armstrong NA. Criteria for assessing direct compression diluents. *Manuf Chem.* December 1976; 29-31.

Armstrong NA, Roscheisen G, Al-Aghbar MR. Cellactose as a Tablet Diluent. *Manuf Chem.* 1996; 67: 25-26.

Armstrong NA. Selection of Excipients for Direct Compression Tablet Formulations. *Pharm Technol Eur.* September 1997; 24-30.

Artalejo B, del Pozo A, Faulí C. Análisis del proceso de la compresión I. *Transductores. Ind Farm.* Sept-Oct 1987; 171-175.

Artalejo B. Aportación al estudio de la instrumentación de máquinas de comprimir excéntricas. [tesis doctoral]. Universidad de Barcelona. 1995.

Ashish AA, Neves S. From Commodities to Specialized Excipients [internet]. November 2005; 68-71. Disponible en: <http://www.pharmaquality.com>.

Ashrafi M, Chowdhury JA, Reza MD. Controlled Release of Metformin Hydrochloride I. In vitro Release from Physical Mixture Containing Xanthan Gum as Hydrophilic Rate Retarding Polymer. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*[internet]. 2005; [acceso 26 julio 2007] 4 (1). Disponible en: <http://www.pharmadu.net/journal2005/?art=111>.

Avachat A, Ahire VJ. Characterization and Evaluation of Spray Dried Co-Processed Excipients and Their Application in Solid Dosage Forms. *Indian J Pharm Sci.* 2007; 69(1): 85-90.

Avicel® Technical Bulletin

Bansal AK, Koradia, V. The Role of Reverse Engineering in the Development of Generic Formulations. *Pharm Technol.* 2005; 28(8): 50-55.

In., **BASF AG** Ludipress, technical leaflet. Ludwigshafen,

Bavitz JF, Schwartz JB. Direct compression vehicles: evaluation of some common diluents on compression. *D&CI.* 1974; 114(4): 44-52.

Baykara T, DumanG, Ozesener KS, Ordu S, Ozates B. Comparing the Compressibility of Ludipress with the other Direct Tableting Agents by Using Acetaminophen as an Active Ingredient. *Drug Dev Ind Pharm.* 1991; 17: 2359-2371.

Belda PM, Mielck JB. The Tableting Behaviour of Cellactose Compared With Mixtures of Celluloses with Lactose. *Eur J Pharm Biopharm.* 1996; 42(5): 325-330.

Bertulli A, Bianchini R, D'Ercole C, et. al. Tecnologia delle polveri farmaceutiche: la compressione diretta. *Boll Chim Farm.* 1976; (115): 547-569.

BioInnovators, Inc. Press Release, BioInnovators Develops Excipio Economics. 11 April 2003.

Blecher L. Pharmaceutical Excipients – Producers and Users Strengthen their Voice. *Pharm Technol.* 1993; 17(2): 38-39.

Bolhuis GK. Materials for direct compaction. In: Alderborn G, Nyström C, eds. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology.* New York, NY: Marcel Dekker Inc. 1996; 419-478.

Bolhuis GK, Armstrong NA. Excipients For Direct Compaction-an Update. *Pharmaceutical Development and Technology.* 2006; 11: 111-124.

-
- Box GEP, Behnken DW.** Some new 3 level designs for the study of quantitative variables. *Technometrics*. 1960; 2:455Y475.
- Brittain HG.** Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. Amidon GE .Physical and Mechanical Property Characterization of Powders. 1995; volum 70: 283.
- Brittain HG.** Physical powder compaction of pharmaceutical solids. En: Bolhuis GK, Chowhan ZT. *Materials for direct compression*. 1996; 419-499.
- Brittain HG.** On the Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. *Pharm Techn*. 1997; (1): 100-106.
- Carlin BAC.** The future of compaction. *Pharmaceutical Tableting in the Twenty-First Century Pharmaceutical Technology*. June 2004; 40-45.
- Carr RL.** Classifying flow properties of solids. *Chem Eng*. 1965a; 72 (2): 69-72.
- Carr RL.** Evaluating flow properties of solids. *Chem Eng*. 1965b; 72 (1): 163-168.
- Casalderrey M, Souto C, Concheiro A, Gómez-Amoza J, Martínez-Pacheco R.** A comparison of cellactose with two ad hoc processed lactose-cellulose blends as direct compression excipients. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2000; 48(4):458-463.
- Casalderrey M, Souto C, Concheiro A, Gómez-Amoza J, Martínez-Pacheco R.** A Comparison of Drug Loading Capacity of Cellactose with Two *ad hoc* Processed Lactose–Cellulose Direct Compression Excipients. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2004; 52(4): 398-401.
- Cavallari C, Albertini B, Rodríguez L, Tabasco AM, Fini A.** Release of indomethacin from ultrasound dry granules containing lactose-based excipients. *Journal of Controlled Release*. 2005; 102: 39-47
- Çelik M.** The past, present, and future of tableting technology. *Drug Dev Ind Pharm*. 1996; 22(1): 1-10

Cheng DCH. Proc Soc Anal Chem. 1973; 10: 17-19.

Clarke's Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press. 2nd edition. London. 1986; 663.

Córdoba Borrego M, Moreno Cerezo JM, Córdoba Díaz M, Córdoba Díaz D. Preformulación y desarrollo galénico de nuevas formulaciones por compresión directa con agentes hidrotrópicos. Ind Farm. 1996; (4): 65-70.

Corveleyn S, Paul Remon J. Bioavailability of hydrochlorothiazide: conventional versus freeze-dried tablets. Int J Pharm. 1998; 173(30): 149-155.

Czelsler JL, Perlman KP. Diluents. In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. J. Swarbrick and J.C. Boylan, Eds. Marcel Dekker, Inc. New York. 1990; 37-83.

Dahlinder LE, Johansson M, Sjogre J. Comparison of methods for evaluation of flow properties of powder and granulates. Drug Dev Ind Pharm. 1982; 8: 455

De la Luz M, Kumar V. Evaluation of cellulose II powders as a potential multifunctional excipient in tablet formulations. Int J Pharm. 28 Sep 2006; 322(1-2):31-5.

Del Pozo A. Física de la compresión. Instrumentación de máquinas de comprimir. CIF. 1973; 5 nº 1: 23-26.

Derringer GC, Suich R. Simultaneous optimization of several response variables. J Quality Technology. 1980; 12(4): 214-219.

Dev KM. et al. Coprocessed Microcrystalline Cellulose and Calcium Carbonate and Its Preparation. US Patent No. 4, 744, 987 to FMC Corporation. 1988.

Doelker E, Massuelle D, Veuillez F and cols. Morphological, packing, flow and tableting properties of new avicel types. Drug Dev Ind Pharm. 1995; 21(6): 643-661.

Draper N, Smith H. Applied regression analysis. 3 ed. New York. John Wiley & Sons Inc; 1998

Dukić-Ott A, Remon JP, Foreman P, Vervaet C. Immediate release of poorly soluble drugs from starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm.* Nov 2007; 67(3):715-24. Epub 2007 Apr 29.

Emshanova SV, Lashcheva OY, Sadchikova, Zuev AP. Direct Molding of Tablets with Prolonged Drug Release. 2006; 40(8): 448-451.

Estrada Flores L, López Arellano R, Díaz Esquivel JJ. Lubricant susceptibility of Cellactose and Avicel PH-200: a quantitative relationship. *Drug Dev Ind Pharmacy.* 2000a; 26(4): 297-305.

Estrada Flores L, López Arellano R, Díaz Esquivel JJ. Study of Load Capacity of Avicel PH-200 and Cellactose, Two Direct Compression Excipients, Using Experimental Design. *Drug Dev Ind Pharmacy.* 2000b; 26(4): 465-469.

Faulí C, Parera E, Gabarró P. Comprimidos I. Principios generales. *CIF.* Jul-Ago 1973a; 5 n° 6: 188-194.

Faulí C, Parera E, Gabarro P. Comprimidos II. Principios generales. *CIF.* Set-Oct 1973b. 5 n° 7: 230-239.

Fikentscher H, Herrle. Polyvinylpyrrolidone. *Modern Plastics.* 1945; 23(3): 175-161.

Flores LE, Arellano, RL, Esquivel JJD. Study of Load Capacity of Avicel PH-200 and Cellactose, Two Direct-Compression Excipients, Using Experimental Design. *Drug Dev Ind Pharm.* 2000; 26(4): 465-469.

Font Quer P. *Medicamenta.* 6ª edición. Editorial Labor SA. Barcelona. 1962; (1): 340-1.

Freeman R, Cooke J. *Rheo Grande.* Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer. 2006.

Frontanes RA, et al. International Patent Publication WO 01/7444/A1, assigned to Mova Pharmaceutical, Inc.

Garr JS, Rubinstein MH. Compaction Properties of a Cellulose-Lactose Direct Compression Excipient. *Pharm Tech Int.* 1991; 3: 24-27.

Gierer DS. Patent Application 20030004182, assigned to Pfizer Inc. 23 April 2002.

Gohel M, Jogani PD. Functionality Testing of a Multifunctional Directly Compressible Adjuvant Containing Lactose, Polyvinylpyrrolidone, and Croscarmellose Sodium. *Pharm Technol.* 2002; 64-84.

Gohel MC, Jogani PD. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharm Sci.* 2005; 8: 76-93.

Gohel MC. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2007; 8(1): 76-93.

Gold G, Duvall RN, Palermo BT, Slater JG. Powder Flow studies II. *J Pharm Sci.* 1966; 55: 1291-1295.

Gold G, Duvall RN, Palermo BT, Slater JG. Powder Flow studies III. *J Pharm Sci* 1968; 57: 667-671

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.

Gözco H, Szabo-Revesz P, Farkas B, Hasznos_Nezdei. Development of spherical crystals of acetylsalicylic acid for direct tablet-making. *Chem Pharm Bull.* 2000; 48: 1877-1881.

Guerin E, Tchoreloff P, Leclerc B, Tanguy D, Deleuil M, Couarraze G. Rheological characterization of pharmaceutical powders using tap testing, shear cell and mercury porosimeter. *Int J Pharm.* 1999; 189: 91-103.

Guidelines on General Principles of process Validation. Food & Drug Administration. USA. May 1987.

Guillard XJ, Toure P, Roland M. Determination of the binding energy of diluents during direct compression. *Pharm Acta Helv.* 1976; 51(78): 226-231.

Gunsel WC, Lachman L. Comparative Evaluation of Tablet Formulations Prepared from Conventionally-Processed and Spray-Dried Lactose. *J Pharm Sci.* 1963; 52: 178.

Guyot JC, Tête L, Talk S. Practical interest of the cohesion index for the technological formulation of tablets. *Cog Int Technol Pharm*, 6^t APGI, Paris 1992; 246-254.

Harrington EC. The desirability function. *Industrial Quality Control.* April 1965; 494-498.

Hauschild K, Picker KM. Evaluation of a new co-processed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation [internet]. *AAPS Pharm Sci.* 2004; 6 (2): article 16. Disponible en: <http://www.appspharmsci.org> .

Heckel RW. Density-pressure relationship in powder compaction, *Transaction of the Metallurgical Society of AIME.* *Trans Metall Soc AIME.* 1961; 221: 671-675

Heinz R, Wolf H, Schuchmann H, End L, Kolter K. Formulation and Development of Tablets Based on Ludipress and Scale-Up from Laboratory to Production Scale. *Drud Dev Ind Pharm.* 2000; 26(5): 513-521.

Martindale. *The Extra Pharmacopoeia.* Hydrochlorothiazide. 32^a ed. Londres: Ed The Royal Pharmaceutical Society. 1999; p.885.

Hjorth TB, et al. Patent Application 20030050312, assigned to Novo Nordisk. 12 March 2002.

Hwang R, Peck GR. A Systematic Evaluation of the Compression Tablets Characteristics of Various Types of Microcrystalline Cellulose. *Pharm Technol.* 2001; 24: 112-132.

Ibrahim YKE, Olurinola PF. Comparative microbial contamination levels in wet granulation and direct compression methods of tablet production. *Pharm Acta Helv.* 1991; 66(11): 298-301.

International Conference on Harmonization. Validation of analytical procedures: methodology.1996.

IPEC – Americas. Why IPEC – Americas is Needed [internet] Disponible en: <http://www.ipecamericas.org/public/whynEEDED.html> .

Jenike AW. Storage and Flow of Solids. Bull of the Univ of Utah, Utah Engineering expt Station, 53. 1964.

Jiménez-Castellanos MR, Ballesteros MR, Muñoz Ruiz A. En Formas farmacéuticas sólidas de administración oral: comprimidos. Faulí C. Tratado de farmacia galénica. Madrid. 1993; 521-524.

Jivraj M, Martini LG, Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Pharm Sci Technol. 2000; 3(2): 58-63.

Jones TM, Pilpel N. The flow properties of granular magnesium. J Pharm Pharmacol. 1966; 18: 81-93.

Joshi AA, Duriez X. Added functionality excipients: an answer to challenging formulations. Pharm Technol 2004; 12–19.

Kachrimanis K, Nikolakakis I, Malamataris S. Tensile Strength and Disintegration of Tableted Silicified Microcrystalline Cellulose: Influences on Interparticle Bonding. J Pharm Sci. 2003; 92(7): 1489-1501.

Kibbe AH. Calcium Phosphate, Dibasic Dihydrate. Handbook of Pharmaceutical excipients. American Pharmaceutical Association 3^a ed. London: The Pharmaceutical Press. 2000. 63-67.

Kollidon. Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry. 2 ed. Ludwigshafen.1993;

Kolter K, Heinz R, Fussnegger B. Compression properties of Ludipress LCE a new direct compression excipient. Technical Information MER 9932. BASF: Ludwigshafen (Germany). 1999.

Kolter K, Heinz R, Fussnegger B, Ludipress LCE. A new direct compression excipient. *Excipients & Actives for Pharma.* 2003; 10: 2-3.

Lauroba J, Doménech J. La liberación como factor limitativo de la absorción gastrointestinal. Doménech J, Martínez J, Plá JM. En: *Biofarmacia y Farmacocinética Vol II: Biofarmacia.* 1ed. Madrid: Síntesis; 1998. p. 241-274.

Le Hir A. *Farmacia galénica.* 6ed. París. Masson.1995a; 117-118.

Le Hir A. *Farmacia galénica.* 6ed. París. Masson.1995b; 243.

Lerck CF, Zuurman K, Kussendraye K. Effect of dehydration on the binding of particulate hydrates. *J Pharm Pharmacol;* 1984; 36: 399.

Leuenberger H. The compressibility and compactibility of powder systems. *Int J Pharm.* 1982; 12: 41-55.

Li Q, Rudolph V, Weigl B, Earl A. Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. *Int J Pharm.* 2004; 280: 77-93

Lieberman HA, Lachman L Schwartz JB. *Pharmaceutical dosage forms: tablets.* Vol 1. 1989. Bandelin J. Compressed tablets by wet granulation. 131-194.

Liljegren K, et al. Patent Application 20030109577, assigned to Ludbeck H A/S. 5 December 2000.

Limwong V, Sutanthavibul N, Kulvanich P. Spherical Composite Particles of Rice Starch and Microcrystalline Cellulose: A New Coprocessed Excipient for Direct Compression. *AAPS PharmaSciTech.* 2004; 5(2) article 30.

Lindberg NO, Berdal A, Enstad G, Seifert E, Lundstedt T. Investigation of Flow Properties of Powders by Means of a Uniaxial Tester, in Relation to Direct Tablet Compression. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002; 28(1): 15-28.

Lukkonen P, Schaefer T, Hellen L, Juppo A, Yliruusi J. Rheological Characterization of Microcrystalline Cellulose and Silicified Mycrocristalline Cellulose Wet Masses Using a Mixer Torque Rheometer. *Int J Pharm.* 1999; 188: 181-192.

Marschalk, KVDV, Bolhius GK. Improving Properties of Material for Direct Compaction. *Pharm Technol.* 1999; 23(5): 34-46.

Marshall K, Sixsmith D. Flow properties of microcrystalline cellulose powders. *J Pharm Pharmacol.* 1976; 28: 770-771.

Marshall K. Instrumentation of tablet and capsule filling machines. *Pharm Technol.* 1983; 68-82.

McCormick D. Evolutions in Direct Compression. *Pharmac Technol.* April 2005; 52-62.

McGee E. Predicting powder flow. *Pharmaceutical Technology Europe.* 2007; 19(6): 16-18.

Meggle AG. Technical information [internet]. Disponible en: <http://www.meggle-pharma.de/en/product/uebersicht/starlac>

Mendes RW, Roy SB. Tableting excipients. Part III. *Pharm Technol.* March 1979; 69-75, 100.

MicroceLac 100. Expert tableting. Technical Bulletin. Meggle Pharma: 1-9

Michoel A, Rombaut P, Verhoye A. Comparative evaluation of co-processed lactose and microcrystalline cellulose with their physical mixtures in the formulation of folic acid tablets. *Pharm Dev Technol.* 2002; 7(1): 79-87.

Modliszewski, J.J., Ballard, D.A. Coprocessed Galactomannan-Glucomannan. US Patent No. 5,498,436 to FMC Corporation. 1996.

Monedero Perales MC, Muñoz-Ruiz A, Velasco Antequera M V, Jiménez-Castellanos MR. Study of the Compaction Mechanisms of Lactose-Based Direct Compression Excipients Using Indentation Hardness and Heckel plot. *J Pharm Pharmacol.* 1994; 46: 177-181.

Monedero Perales MC, Jiménez-Castellanos MR, Muñoz-Ruiz A. Influencia de la velocidad de compactación en la elaboración de comprimidos. *Cient Pharm.* 1997; 7(6): 259-264.

Montgomery DC. Design and Analysis of Experiments. 5th edition . New York. Wiley & Sons; 1997.

Moreton RC. Tablet Excipients to the Year 2001: A Look into the Crystal Ball. *Drug Dev Ind Pharm.* 1996; 22(1): 11-23.

Muñoz-Ruiz AM, Borrero-Rubio JM, Jiménez-Castellanos MR. Rheology of a New Excipient for Direct Compression: Ludipress. *Pharm Acta Helv.* 1992; 67: 223-226.

Muñoz Ruiz A, Muñoz Muñoz N, Monedero Perales MC, Velasco Antequera MV, Jiménez Castellanos Ballesteros MR. Determinación de la fluidez de sólidos a granel. *Métodos (I). Ind Farm.* 1993; (1): 49-55.

Muñoz-Ruiz AM, Perales CM, Antequera VV, Villar T. Rheology and Compression Characteristics of Lactose Based Direct Compression Excipients. *Int J Pharm.* 1993; 95: 201-207.

Nachegari S.K., Bansal, A.K. Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. *Pharm Technol.* 2004; 52-64

Nedderman RM. Powder Technology. 1978; 19: 287.

Nelson E. Journal American Pharmaceutical Association Scientific Edition. 1955; 44: 435-437.

Newton JM. The preparation of Pellets with Silicified Microcrystalline Cellulose by Extrusion and Spheronization. *EUFEBS Conference.* June 2002.

Note for Guidance on Process Validation. CPMP/QWP/848/96; EMEA/CVMP/598/99 EMEA. UK 2001.

Ohno S, Ikeda M. Excipient Composition. GB 2172006A. September 10th, 1986.

Ohno S, Ikeda M. Excipient for Use in Compression Holding and Process of Preparation. US patent 5 028633. July 2nd, 1991.

Okutgen M, Jordan M, Hogan JE, Aulton ME. Effects of tablet core dimensional stability on the generation of internal stress within film coats. Part I.: influence of temperature changes during the film coating process. *Drug Dev Ind Pharm.* 1991; 17: 1177-1191.

Parera E, Faulí C, Cemeli J, et al. Comprimidos. Determinación de las fuerzas de compresión por transductores. *CIF.* 1973; 5 n° 8: 270-275.

Parera E, Salazar R, Cemeli J, et al. Compresión directa: estudio de los parámetros físicos más importantes. *CIF.* 1977; 9 n° 9 : 222-229.

Paronen P, Iilla J. Porosity-pressure functions. En: Alderborn G, Nyström C, eds, *Pharmaceutical Powder Compaction Technology.* New York, NY: Marcel Dekker Inc. 1996; 55-75.

Pérez P, Suné JM, Miñarro M, Roig M, Fuster R, García E, et al. A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur Jour Pharm Biopharm.* 2006; 64: 351-359.

Pharmacopée Européene. Aptitude à l'écoulement des poudres. Third Edition. Commission Européene de Pharmacopée, Strasbourg. 2005.

Plaizier-Vercammen JA, Van Den Bossche H. Evaluation of the Tableting Properties of a New excipient for Direct Compression. *Pharm Ind.* 1992; 54: 973-977.

Plaizier-Vercammen JA, Van Den Bossche H. Evaluation of the Tableting Properties of a New Excipient for Direct Compression. *Drugs Made in Germany.* 1993; 36: 133-137.

Prescott JK, Barnun RA. On Powder Flowability. *Pharmac Technol.* 2000; 60-84.

Prosolv Technical Report. Tableting Binder Improves Production. Penwest Pharmaceuticals. New York, NY. 2001.

Real Farmacopea Española. Métodos de Farmacotecnia, 2.9.2. Pérdida de masa por desecación. 2ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2002a; 49.

Real Farmacopea Española. Métodos de Farmacotecnia, 2.9.3. Tamaño de partícula. 2ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2002b; 220.

Real Farmacopea Española. Métodos de Farmacotecnia, 2.9.16. Capacidad de flujo. 3ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005a; 266.

Real Farmacopea Española. Métodos de Farmacotecnia, 2.9.15. Volumen aparente. 3ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005b; 266.

Real Farmacopea Española. Métodos de Farmacotecnia, 2.9.1. Disgregación de comprimidos y cápsulas. 3ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005c; 247.

Real Farmacopea Española. Métodos de Farmacotecnia, 2.9.6. Uniformidad de masa de las preparaciones unidosis. 3ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005d; 257.

Real Farmacopea Española. Métodos de Farmacotecnia, 2.9.7. Friabilidad de los comprimidos no recubiertos. 3ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005e; 258.

Real Farmacopea Española. Métodos de Farmacotecnia, 2.9.8. Resistencia de los comprimidos a la rotura. 3ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005; 259.

Real Farmacopea Española. Métodos de Farmacotecnia, 2.9.4. Ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas. 3ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005g; 251.

Rees JE. Characterisation of Pharmaceutical particulate materials. *Boll Chim Farm.* 1977; 116: 125-141.

Reimerdes D, Aufmuth KP. Tableting with Co-processed Lactose-Cellulose Excipients, *Manuf Chem.* 1992; 63: 21-24.

Reimerdes, D. The Near Future of Tablet Excipients. *Manufacturing Chemist.* 1993; 64(7): 14-15.

Ridgway K, Scotton JB. The effect of particle shape on the variation of fill from tableting die. J Pharm Pharmacol. 1970; 22: 24S-28S.

Robertson, MI. Regulatory Issues with Excipients. Int J Pharm. 1999; 187: 273-276.

Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Microcrystalline cellulose. Handbook of Pharmaceutical excipients. American Pharmaceutical Association 5^a ed.London: The Pharmaceutical Press. 2006a; 132-135

Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Povidone. Handbook of Pharmaceutical excipients. American Pharmaceutical Association 5^a ed.London: The Pharmaceutical Press. 2006b; 611-616

Rudnic EM, et al. Patent Application 20010048944, assigned to Advances Pharmaceutical Corporation. 22 February 2001.

Rupp R. Flow and other properties of granulates. Boll Chim Farm 1977; 116: 251-266.

Sam AP, Fokkens JG. Drug Delivery System: Adding Therapeutic and Economic Value to Pharmacotherapy. Part 2, Pharm Technol Eur. 1997; 9: 58-66.

Schmidt PC, Rubensdorfer CJ. Evaluation of Ludipress as a Multipurpose Excipient for Direct Compression. Part 1. Powder Characteristics and Tableting Properties. Drug Dev Ind Pharm. 1994; 20: 2899-2925.

Schmidt PC, Rubensdorfer CJW. Evaluation of Ludipress as a Multipurpose Excipient for Direct Compression Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties. Drug Dev Ind Pharm. 1994a; 20(18): 2899-2925.

Schmidt PC, Rubensdorfer CJ. Evaluation of Ludipress as a Multipurpose Excipient for Direct Compression Part II: Inactive Blending and Tableting with Micronized Glibeclamide. Drug Dev Ind Pharm. 1994b; 20: 2927-2952.

Schwartz JB, Bavitz JF. Direct compression vehicles: effect of common diluents on compression. D&CI. 1976; 120-121: 60-64.

Schwarz E, Fichtner V, Irlinger B, Haeusler O. Influence of lubricants on the tableting and disintegration time of tablets made up of coprocessed excipients vs. the physical blends. Proc 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. Geneva. March 2006; 27-30.

Schüssele, A Bauer-Brandl A. Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia. Int J Pharm. 2003; 257: 301-304.

Shah KB, Augsburg LL, Marshall K. Multiple tamping effects on drug dissolution from capsules filled on a dosing-disk type automatic capsule filling machine. J Pharm Sci. 1987; 76(8): 639-45.

Shangraw RF, Wallace JW. Morphology and Functionality in Tablet Excipients for Direct Compression: Part 1. Pharm Technol. 1981; 5(9): 69-78.

Shangraw RF, Wallace JW Bowers FM. Morphology and Functionality in Tablet Excipients for Direct Compression. Pharm Technol. 1987; 11: 136-143.

Shangraw RF, Demarest DA. A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules. Pharm Technol. January 1993; 32-44.

Shangraw RF. Compressed Tablets by Direct Compression en Lieberman HA, Lachman L, and Schwartz JB. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol-1. "Marcel Dekker, New York USA 2nd ed. 195-246.

Shangraw RF. Emerging Trends in the Use of Pharmaceutical Excipients. Pharm Technol. 1997; 21(6): 36-42.

Shlieout G, Arnold K, Muller G. Powder and mechanical properties of microcrystalline cellulose with different degrees of polymerization. AAPS Pharmscitech. 2000; 3(2) article 11.

Sherwood BE, Becker JW. A New class of High Functionality Excipients: Silicified Microcrystalline Cellulose. Pharm Technol. 1998; 22(10): 78- 88.

Sherwood BE. Excipio Economics™. The Drug Delivery Companies Report. Autumn/Winter 2003; 48-52.

Sheth BB, Bandelin JF, Shangraw RF. Compressed Tablets in Lieberman HA, Lachman L. Eds Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1. 1980; 109-185.

Smewing J. Powder flow analysis - The solution. *Manuf Chem.* 2002; 32-33.

Souto C, Rodríguez A, Parajes S, Martínez-Pacheco R. A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005; 61: 94-99.

Staniforth J. Powder flow. En: Aulton, ME (Ed) *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design.* Churchill Livingstone. 2002: 197-210.

Steinberg M, Blecher L, Mercill A. From Inactive Ingredients to Pharmaceutical Excipients. *Pharm Technol.* 2001; 25(7): 62-64.

Suñé JM, Roig M, Fuster R, Hernández C, Pérez P, Ruhí R, et al. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: diagrama SeDeM. *Cien Technol Pharm* 2005; 3: 125-136.

Tableting Binder Improves Production. *Nutricional Outlook.* Tech File. March 2001.

Tobyn MJ, McCarthy GP, Staniforth JN, Edge S. Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *Int J Pharm.* 1998; 169: 183-194.

Torres Suárez AI, Camacho Sánchez MA. Planteamiento de un programa de preformulación y formulación de comprimidos. *Ind Farm.* 1991; (2): 85-92.

Train D. Some aspects of the property of angle of repose of powders. *J Pharm Pharmacol.* 1958; 10: 27-135.

US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products- Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation [internet]. 2002; Disponible en: <http://www.fda.gov>.

United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 29 - NF 24). Rockville, MD: US Pharmacopeia; 2006; 1205

Viscasillas A. Utilització d'una màquina de comprimir excèntrica instrumentada per a la caracterització farmacotècnica d'excipients per a compressió directa. Barcelona. 1998.

Wagner KG, Dressler JA. A Corn Starch/a-Lactose Monohydrate compound as a new directly compressible excipient. *Pharm Ind.* 2002; 64(9): 992-999.

Wagner KG, Dressler JA. A Corn Starch/a-Lactose Monohydrate compound as a Directly Compressible Excipient. *Pharm Technol Eur.* 2003; 15(3): 33-40.

Wallace JW, Capozzi JT, Shangraw RF. Performance of Pharmaceutical filler/binders as related to methods of powder characterization. *Pharm Technol.* 1983; 7: 94-104.

Wang H. Patent Application 20010047034, assigned to Pfizer, Inc. 9 March 2001.

Whiteman M, Yarwood RJ. Evaluation of Six Lactose-Based Materials as Direct Compression Tablet Excipients. *Drug Dev Ind Pharm.* 1988; 14: 1023-1040.

Wong LW, Pilpel N. The effect of particle shape on the mechanical properties of powders. *Int J Pharm.* 1990; 59: 145-54.

Yamaoka K, Matakaowa T, Uno T. Application of Akaike's information criteria (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetics equation. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1978; 6: 167-175.

York P. Crystal Engineering and Particle Design for the Powder Compaction Process. *Drug Dev Ind Pharm.* 1992; 18(6,7): 677-721.

Zeleznik J, Renak J. High Functionality Excipients (HFE)-Prosolv SMCC as an Effective Strategy for Generic Drug Formulation. *Technology and Services.* 2005: 1-4.

Zhang Y, Law Y, Chakrabarti S. Physical and compact analysis of commonly used direct compression binders. AAPS PharmaSciTech. 2003; 4(4) article 62.

Zhao N, Augsburger LL. The Influence of Swelling Capacity of Superdisintegrants in Different pH Media on the Dissolution of Hydrochlorothiazide From Directly Compressed Tablets. AAPS PharmSciTech. 2005; 06(01): E120-E126.

Zuev AP, Sadchikova NP, Tyulyaev II, Emshanova SV, Lomakina VD. Development of the Composition and Production Technology of Carvedilol Tablets. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2003; 37: 594-598.

