



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Obtención por atomización y evaluación de agregados esféricos. Un nuevo excipiente co-procesado para compresión directa

Rocío Sarrate Arjona

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE FARMACIA Y CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Fisicoquímica

OBTENCIÓN POR ATOMIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE  
AGREGADOS ESFÉRICOS. UN NUEVO EXCIPIENTE  
CO-PROCESADO PARA COMPRESIÓN DIRECTA

ROCÍO SARRATE ARJONA  
2017



UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE FARMACIA Y CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN

INVESTIGACIÓN, DESARROLLO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS

OBTENCIÓN POR ATOMIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE  
AGREGADOS ESFÉRICOS. UN NUEVO EXCIPIENTE  
CO-PROCESADO PARA COMPRESIÓN DIRECTA

Memoria presentada por Rocío Sarrate Arjona para optar al título de Doctor por la  
Universidad de Barcelona

Prof. Dr. Josep Ramón Ticó Grau  
Director de Tesis

Prof. Dra. Montserrat Miñarro Carmona  
Directora de Tesis

Prof. Dra. Montserrat Miñarro Carmona  
Tutora

Rocío Sarrate Arjona  
Doctoranda

ROCÍO SARRATE ARJONA  
2017



*Para mejorar nuestro conocimiento  
debemos aprender menos y contemplar más.*

René Descartes



*A mi familia,*



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Físicoquímica de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona, el Prof. Dr. Josep Ramón Ticó, por aceptar la dirección de la tesis y darme la posibilidad de sumergirme en este ámbito de conocimiento cuando todo comenzó como un trabajo dirigido de una estudiante de Licenciatura de Farmacia; y por las mismas razones, a la Prof. Dra. Montserrat Miñarro, que con su empatía y cercanía conmigo, hemos podido lograr este gran reto que nos propusimos. Agradecer también a los miembros de los Centros Científicos y Tecnológicos de la Universidad de Barcelona (CCiTUB) y a los de la Unidad de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona por su ayuda al realizar los ensayos en sus departamentos.

Al Prof. Dr. Suñé, mi mentor, por sus enseñanzas en el campo de la industria farmacéutica, por poder formar parte de su equipo, por concederme la gran experiencia de la docencia y por su disponibilidad y sus consejos durante el desarrollo de este trabajo y demás proyectos.

A Manel Roig, por haber compartido conmigo sus extraordinarios conocimientos, por hacerme disfrutar de la galénica y comprender que “la galénica está viva”. A Roser Fuster, por su apoyo incondicional y por haberme enseñado a aplicar la ingeniería ante cualquier dificultad. A Alba y Nati, por nuestras terapias. A Cristina Marcos por su mágico diseño. Y a todos aquellos compañeros y colaboradores del SDM y del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Físicoquímica que en algún momento u otro se vieron involucrados en esta aventura y me ayudaron a continuar.

A mis padres, Rafa y Fina, por haberme enseñado todos vuestros valores, por saber disfrutar de todos los momentos, por vuestro apoyo y confianza durante toda mi vida, y porque me explicasteis que con paciencia, perseverancia y constancia se consigue llegar a la meta. A mis hermanas, Eva y Judith por aconsejarme, por haber ido juntas siempre en nuestros caminos y ayudarnos en todo. Esta tesis es por y para vosotros. Os quiero familia.

A todos mis colegas de “profesión” que con su ayuda y recomendaciones me han aportado tanto durante este periodo. Y a mis grandes amigos y amigas, que habéis sabido comprenderme en los momentos más complicados que he podido pasar y que siempre habéis estado ahí para compartir nuestras sonrisas. Gracias.



## LISTADO DE PUBLICACIONES

Esta tesis doctoral se complementa con un artículo científico publicado (anexo I) y una contribución en congreso (anexo II):

### ***Modification of the morphology and particle size of pharmaceutical excipients by spray drying technique***

Rocío Sarrate, Josep Ramón Ticó, Montserrat Miñarro, Carolina Carrillo, Anna Fàbregas, Encarna García-Montoya, Pilar Pérez-Lozano, Josep Maria Suñé-Negre

Powder Technology (2015) (Índice de impacto: 2,759) (cuartil Q1)

Volumen: 270, Parte A, Páginas: 244-255

Número DOI: 10.1016/j.powtec.2014.08.021

Acceso en ScienceDirect: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.08.021>

### ***Coprocésado de excipientes: estudio de las variaciones en el tamaño y morfología de partícula de excipientes solubilizados o dispersados en medio líquido y sometido a un proceso de atomización***

R. Sarrate, J.R. Ticó, M. Miñarro, J.M. Suñé-Negre, E. García-Montoya, P. Pérez-Lozano, A.Fabregas, C. Carrillo, N. Sánchez

XI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG), 6-8 de febrero de 2013

Modalidad: Póster

Lugar de celebración: Alicante (ESPAÑA)

[http://www.ub.edu/sdm/es\\_19\\_comunicados.htm](http://www.ub.edu/sdm/es_19_comunicados.htm)



**Citas del artículo *Modification of the morphology and particle size of pharmaceutical excipients by spray drying technique*:**

1. Gallo, L., Ramírez-Rigo, M. V., Piña, J. & Bucalá, V. (2015). A comparative study of spray-dried medicinal plant aqueous extracts. Drying performance and product quality. *Chemical Engineering Research and Design*, 104, 681-694.
2. Guerreiro, F.R.H. (2015). Spray-dried polysaccharide microparticles aimed at pulmonary delivery of antitubercular drugs (Tesis Doctoral, Universidade do Algarve, Portugal).
3. Julklang, W. & Golman, B. (2015). Numerical simulation of spray drying of hydroxyapatite nanoparticles. *Clean Technologies and Environmental Policy*, 17(5), 1217-1226.
4. Lyu, F., Liu, J.J., Zhang, Y. & Wang, X.Z. (2017). Combined control of morphology and polymorph in spray drying of mannitol for dry powder inhalation. *Journal of Crystal Growth*, 467, 155-161.
5. Mönckedieck, M.W. (2016). Particle-particle interactions between tailored mannitol carrier particles and drug particles for inhalation (Tesis Doctoral, Kiel University, Alemania).



## **ÍNDICE**



## ÍNDICE

<b>PRESENTACIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
<b>1. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES: COMPRIMIDOS. MÉTODOS DE OBTENCIÓN Y CLASIFICACIÓN .....</b>	<b>11</b>
1.1 Introducción a los comprimidos: formas farmacéuticas y vías de administración.....	11
1.2 Definición y evolución histórica de los comprimidos.....	12
1.3 Vías de obtención de comprimidos .....	13
1.4 Clasificación de comprimidos.....	19
<b>2. COMPRESIÓN Y COMPACTACIÓN. PROPIEDADES FÍSICAS Y MECÁNICAS DE LOS MATERIALES EN COMPRESIÓN DIRECTA .....</b>	<b>21</b>
2.1 Introducción.....	21
2.2 Compresión y compactación. Fundamento.....	22
2.3 Propiedades físicas.....	30
2.4 Propiedades mecánicas .....	36
<b>3. EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS PARA COMPRESIÓN DIRECTA. EXCIPIENTES CO- PROCESADOS .....</b>	<b>39</b>
3.1 Introducción a los excipientes farmacéuticos .....	39
3.2 Definición de excipiente farmacéutico .....	40
3.3 Excipientes empleados en compresión directa .....	41
3.4 EXCIPIENTES CO-PROCESADOS.....	51
3.5 Consideraciones regulatorias de los excipientes farmacéuticos.....	61
<b>4. PROCESO DE ATOMIZACIÓN .....</b>	<b>65</b>
4.1 Introducción histórica.....	65
4.2 Fundamentos del proceso de atomización: definición, fases y diseños de proceso.....	66
4.3 Variables del proceso de atomización que afectan al producto .....	74
4.4 Aplicaciones del proceso de atomización .....	78

<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>81</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>83</b>
<b>5. MATERIALES .....</b>	<b>85</b>
<b>5.1 Excipientes empleados .....</b>	<b>85</b>
5.1.1 Excipientes solubles en agua .....	85
5.1.2 Excipientes parcialmente solubles en agua .....	85
5.1.3 Excipientes prácticamente insolubles en agua .....	85
<b>5.2 Vehículos utilizados en la determinación de tamaño de partícula y distribución de tamaño de partícula.....</b>	<b>86</b>
<b>5.3 Mezcla de lubricantes para ensayos de compresión.....</b>	<b>86</b>
<b>6. INSTRUMENTAL.....</b>	<b>87</b>
<b>7. MÉTODOS.....</b>	<b>89</b>
<b>7.1 Obtención de micropartículas mediante técnica de atomización.....</b>	<b>89</b>
7.1.1 Preparación de las soluciones y suspensiones a atomizar mediante técnica de atomización .	91
7.1.2 Caracterización de las micropartículas .....	94
<b>7.2 Estudio de los parámetros reológicos: aplicación metodología SeDeM.....</b>	<b>99</b>
7.2.1 Dimensiones: Densidad Aparente Compactada y Sin Compactar .....	100
7.2.2 Compresibilidad: Índice de Esponjosidad, Índice de Compresibilidad o de Carr e Índice de Cohesividad.....	100
7.2.3 Fluidez/Deslizamiento: Índice de Hausner, Ángulo de Reposo y Deslizamiento .....	101
7.2.4 Lubricación/Estabilidad: Humedad Relativa e Higroscopicidad .....	101
7.2.5 Lubricación/Dosificación: % Partículas Finas e Índice de Homogeneidad .....	102
<b>7.3 Técnicas empleadas en el estudio de propiedades fisicoquímicas .....</b>	<b>103</b>
7.3.1 Difracción de Rayos X (XRD, X-Ray Diffraction) .....	103
7.3.2 Espectroscopia de Infrarrojos (Infrared spectroscopy, IR spectroscopy) .....	104
7.3.3 Calorimetría diferencial de barrido (DSC, Differential Scanning Calorimetry) .....	104
7.3.4 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón (1H-NMR, Hydrogen Nuclear Magnetic Ressonance).....	105
7.3.5 Picnometría de Helio: densidad real.....	105
<b>7.4 Compactación y compresión: obtención de comprimidos mediante máquinas de comprimir excéntrica y rotatoria .....</b>	<b>106</b>
7.4.1 Máquina de comprimir excéntrica.....	107
7.4.2 Máquina de comprimir rotatoria.....	107
7.4.3 Controles de los comprimidos: parámetros farmacotécnicos .....	108

<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>111</b>
<b>8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>113</b>
<b>8.1 Estudios preliminares: selección y caracterización de los excipientes iniciales .....</b>	<b>113</b>
8.1.1 Selección de los excipientes iniciales.....	113
8.1.2 Caracterización de los excipientes iniciales: aplicación metodología SeDeM .....	127
8.1.3 Celulosas microcristalinas y celulosa en polvo: caracterización de las partículas .....	134
<b>8.2 Atomización de los excipientes iniciales .....</b>	<b>139</b>
8.2.1 Ensayos preliminares .....	139
8.2.2 Preparación de las soluciones y suspensiones a atomizar.....	142
8.2.3 Condiciones y respuestas de los procesos de atomización de los excipientes atomizados individualmente .....	144
8.2.4 Caracterización de las micropartículas obtenidas por atomización <i>versus</i> las partículas de los excipientes iniciales .....	148
8.2.5 Evaluación de los resultados tras atomización de los excipientes iniciales.....	158
<b>8.3 Co-atomización de los excipientes seleccionados. Obtención del prototipo de excipiente co-procesado .....</b>	<b>159</b>
8.3.1 Composición y preparación de las suspensiones a atomizar formadas por dos excipientes .	159
8.3.2 Condiciones y respuestas de los procesos de co-atomización de las suspensiones con dos excipientes .....	162
8.3.3 Propiedades de las partículas después del proceso de co-atomización .....	165
8.3.4 Ensayos de compactación de las partículas después del proceso de co-atomización. Selección del prototipo.....	176
8.3.5 Selección de la proporción de excipientes para el prototipo de excipiente co-procesado ....	178
<b>8.4 Diseño experimental: influencia de las condiciones de atomización en las respuestas estudiadas. Robustez del proceso de co-atomización del prototipo de excipiente co-procesado.....</b>	<b>180</b>
8.4.1 Estructura del diseño estudio .....	180
8.4.2 Influencia de las condiciones de proceso seleccionadas en la obtención del prototipo de excipiente co-procesado.....	182
<b>8.5 Evaluación comparativa del prototipo de excipiente co-procesado para aplicación en compresión directa .....</b>	<b>190</b>
8.5.1 Caracterización estructural.....	190
8.5.2 Estudio físico-mecánico del prototipo de excipiente co-procesado frente a la mezcla física simple .....	198

<b>DISCUSIÓN GLOBAL</b> .....	<b>213</b>
<b>9. DISCUSIÓN GLOBAL</b> .....	<b>215</b>
<b>9.1 Selección, caracterización y atomización de los excipientes iniciales</b> .....	<b>215</b>
<b>9.2 Desarrollo y obtención del prototipo de excipiente co-procesado mediante co-atomización</b> .....	<b>218</b>
<b>9.3 Evaluación del prototipo de excipiente co-procesado para aplicación en compresión directa</b> .....	<b>221</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>225</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>229</b>
<b>ANEXO I</b> .....	<b>245</b>
<b>ANEXO II</b> .....	<b>259</b>

## **PRESENTACIÓN**



La aparición de los excipientes co-procesados se debe principalmente a la creciente apreciación del rol que desempeñan los excipientes en los comprimidos y a la mayor tendencia a su fabricación, especialmente por compresión directa, por las ventajas que aporta, tanto económicas como de proceso. Los excipientes co-procesados son combinaciones de dos o más excipientes establecidos que, a nivel particular son diseñados para modificar físicamente alguna de sus propiedades de una forma inalcanzable por la mezcla física simple, sin realizar cambio químico significativo.

En este estudio se ha desarrollado y evaluado un prototipo de excipiente co-procesado para compresión directa compuesto por maltosa tipo II (75 %) y almidón de maíz (25 %), utilizando como técnica para su obtención la atomización por nebulización neumática de doble fluido y comparándolo finalmente con la mezcla física simple entre los excipientes que lo componen. La selección de los excipientes iniciales se ha realizado en base a su interés como diluyentes/aglutinantes en la formulación de comprimidos y se han agrupado en función de su solubilidad en agua (solubles, parcialmente solubles y prácticamente insolubles). Mediante la evaluación de las partículas después de la atomización de estos excipientes individualmente, se han establecido una serie de combinaciones binarias entre ellos.

La co-atomización de los 40 ensayos resultantes de las combinaciones binarias establecidas, se ha realizado determinando las propiedades y características de las suspensiones y ajustando las condiciones de co-atomización. Como respuestas de proceso se ha estudiado la temperatura de salida, el tiempo de proceso, el rendimiento, la velocidad de atomización, la eficiencia de secado y el contenido en agua. La evaluación de las propiedades de las partículas ha consistido en la determinación del tamaño y distribución del tamaño de partícula y la observación de la morfología de las partículas para conocer el grado de integración de éstas (*particle engineering*), además de estudiar la compactación de las muestras obtenidas. Tras establecer la composición final del prototipo de excipiente co-procesado (75 % de maltosa tipo II y 25 % de almidón de maíz) se ha evaluado la robustez del proceso para su obtención.

En primer lugar, el estudio comparativo entre el prototipo de excipiente co-procesado y la mezcla física simple ha consistido en realizar una caracterización estructural, utilizando las técnicas de microscopía electrónica de barrido, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X, espectroscopia de infrarrojos, resonancia magnética nuclear de protón, picnometría de helio y difracción láser. Y en segundo lugar se ha efectuado un estudio físico-mecánico, realizando el diagrama SeDeM para conocer la viabilidad de las muestras para compresión directa, analizando los parámetros farmacotécnicos de los comprimidos, caracterizando las propiedades de compactación y evaluando la compactación mediante la aplicación del modelo de Heckel.



## **OBJETIVOS**



## OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es el desarrollo experimental a escala laboratorio de un prototipo de excipiente co-procesado para aplicación en compresión directa empleando como técnica para su obtención la atomización mediante nebulización neumática con pulverización estándar de dos fluidos. La consecución de este objetivo central requiere asumir los siguientes objetivos parciales:

1.- Estudio de la modificación de la morfología y tamaño de partícula de una serie de excipientes al aplicar atomización, lo cual implica:

- Seleccionar y caracterizar los excipientes iniciales
- Atomización de los excipientes iniciales ajustando las condiciones y parámetros requeridos, y caracterización de las partículas obtenidas evaluando los resultados en base a los cambios observados más relevantes

2.- Obtención del prototipo de excipiente co-procesado mediante co-atomización, lo cual implica:

- Seleccionar y establecer las combinaciones de dos excipientes a atomizar ajustando las condiciones y parámetros de atomización requeridos, fijando una proporción inicial entre ellos
- Evaluación de la incorporación de uno de los excipientes en el otro mediante la caracterización de las partículas obtenidas de las combinaciones ensayadas, como factor de decisión cualitativo
- Estudio de la compactación de las combinaciones ensayadas como factor de decisión cuantitativo
- Selección de los excipientes, de su proporción y de las condiciones de atomización para la obtención del prototipo
- Estudio de la influencia de las condiciones de atomización sobre una serie de respuestas aplicando un diseño experimental

3.- Estudio comparativo del prototipo de excipiente co-procesado respecto a la mezcla física de sus componentes, lo cual implica:

- Caracterización fisicoquímica mediante la aplicación de varias técnicas para determinar la ausencia de cambio químico
- Evaluación de la viabilidad para compresión directa mediante la aplicación del diagrama experto SeDeM
- Estudio del proceso de compresión mediante el análisis de los parámetros farmacotécnicos de los comprimidos y de las propiedades de compactación, e identificación del mecanismo predominante de deformación en la compresión



## **INTRODUCCIÓN**



## 1. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES: COMPRIMIDOS. MÉTODOS DE OBTENCIÓN Y CLASIFICACIÓN

### 1.1 Introducción a los comprimidos: formas farmacéuticas y vías de administración

Las propiedades de la forma farmacéutica final, como por ejemplo su biodisponibilidad y estabilidad, son en gran parte dependientes de los excipientes seleccionados, de su concentración y de su interacción con el principio activo. Los excipientes intervienen en el proceso de transformación de un API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) en medicamento, y existen distintas formas de administrar un medicamento. A modo de ejemplo, la **Tabla 1** presenta algunas de las formas de dosificación existentes en función de su vía de administración y del estado físico en el que se encuentran (*Vila Jato, 2001*):

**Tabla 1** Formas de dosificación de medicamentos.

Vía de administración	Estado físico	Forma de dosificación
Oral	Sólido	Cápsulas, comprimidos, grageas, granulados
	Líquido	Soluciones orales, jarabes, elixires, suspensiones y emulsiones orales
Rectal	Sólido	Supositorios
	Líquido	Enemas
Parenteral	Sólido	Comprimidos de implantación
	Líquido	Soluciones, suspensiones y emulsiones inyectables
Piel y mucosas	Sólido	Pomadas, geles y emulsiones
	Líquido	Colirios, gotas nasales y óticas
	Gas	Aerosoles

La vía oral es, sin duda, la más utilizada para la administración de medicamentos, debido no solamente a que se trata de la vía más fisiológica, sino a que presenta indudables ventajas por su sencillez, seguridad y comodidad para su administración. Las formas farmacéuticas sólidas orales presentan una serie de ventajas respecto las líquidas, principalmente por su mayor estabilidad física, química y biológica, por la exactitud en la dosificación, por su sencillez y practicidad en el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, por presentar más posibilidades de control en la liberación del fármaco y por el menor coste de producción en comparación con otras vías de administración. Además, la gran versatilidad en la formulación de las formas sólidas permite formular de forma óptima un gran número de principios

## INTRODUCCIÓN

activos (*García & Santos, 2001a*). Entre las principales formas farmacéuticas sólidas para administración oral, se encuentran los comprimidos, las cápsulas, las grageas y los granulados.

Los comprimidos son las formas farmacéuticas sólidas de dosificación oral más utilizadas y que comprenden la utilización de una gran variedad de excipientes y de tecnologías para su obtención y optimización. 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 & Perlman, 1990*). El siguiente apartado describe los aspectos fundamentales a considerar de los comprimidos.

### **1.2 Definición y evolución histórica de los comprimidos**

Los comprimidos son aquellas preparaciones sólidas en las cuales cada una de ellas contiene una unidad de dosificación de uno o más principios activos. Los comprimidos se obtienen aglomerando por compresión un volumen de partículas y están destinados a ser administrados por vía oral. Algunos comprimidos se ingieren enteros, otros masticados, otros se disuelven o se dispersan en agua antes de su administración y otros deben permanecer en la boca para poder liberar ahí el principio activo. Las partículas están constituidas por uno o más principios activos, a las que se les ha añadido o no determinados excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, sustancias capaces de modificar su comportamiento en el tracto digestivo y colorantes y aromatizantes autorizados por la legislación vigente. Los comprimidos suelen ser generalmente cilíndricos, ovalados y oblongos compactos, cuyas caras pueden ser planas o convexas y cuyos bordes pueden ser biselados. Además, pueden estar ranurados para su división o serigrafiados para su identificación. Los comprimidos pueden ser también recubiertos, ejerciendo este recubrimiento un acción estética o funcional (*RFE, 2011*).

Se atribuye al químico inglés William Brockedon la preparación, en 1843, de los primeros comprimidos de bicarbonato potásico como consecuencia del impulso que experimentó la mecánica de la compresión con la introducción del prensado de grafito en la fabricación de minas de lápices. El procedimiento de compresión de polvos en la tecnología farmacéutica fue introducido el mismo año, como patente de Brockedon para la producción de “píldoras, pastillas y minas de lápices por presión en matrices”. Las primeras patentes para máquinas de comprimir datan de los años 1874-1876 las cuales fueron introducidas por los técnicos norteamericanos McFerran, Remington y Dunron. El término “comprimido” (*compressed tablet*) se debe a los hermanos Wyeth, quienes lo registraron en 1877 para proteger y restringir su uso. En 1916, la USP IX (United States Pharmacopeia) reconoció oficialmente el primer comprimido, siendo la primera farmacopea en realizar este gesto. A partir de ese momento otras

farmacopeas, como la europea, la británica y la española, empezaron a incluir los comprimidos en sus monografías (García & Santos, 2001b).

### 1.3 Vías de obtención de comprimidos

En general, los comprimidos se obtienen mediante tres técnicas: granulación por vía húmeda, granulación por vía seca y por compresión directa. A continuación se describen los principales aspectos que fundamentan a estas técnicas.

#### 1.3.1 Granulación

La granulación se define como cualquier proceso a partir del cual se unen pequeñas partículas mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza, formando unos agregados de mayor tamaño denominados granulados, y en los que es posible realizar la identificación de las partículas originales (Lerk, Lagas, Fell & Nauta, 1978). Los principales objetivos de la granulación son prevenir la segregación de los componentes en el mezclado de polvos, mejorar las propiedades de flujo y de las propiedades de compresión de la mezcla, favorecer la expulsión del aire interparticular, reducir la cantidad de polvo que se genera durante la fabricación e incrementar la densidad del producto que se va a comprimir, entre otros aspectos (King & Schwart, 2012). Existen dos tipos de granulación en función de si se adiciona o no disolvente: granulación por vía húmeda y granulación por vía seca. Tanto los gránulos obtenidos por vía húmeda como por vía seca se mezclan con los excipientes extra-granulares y/o lubricantes para proceder posteriormente con la compresión.

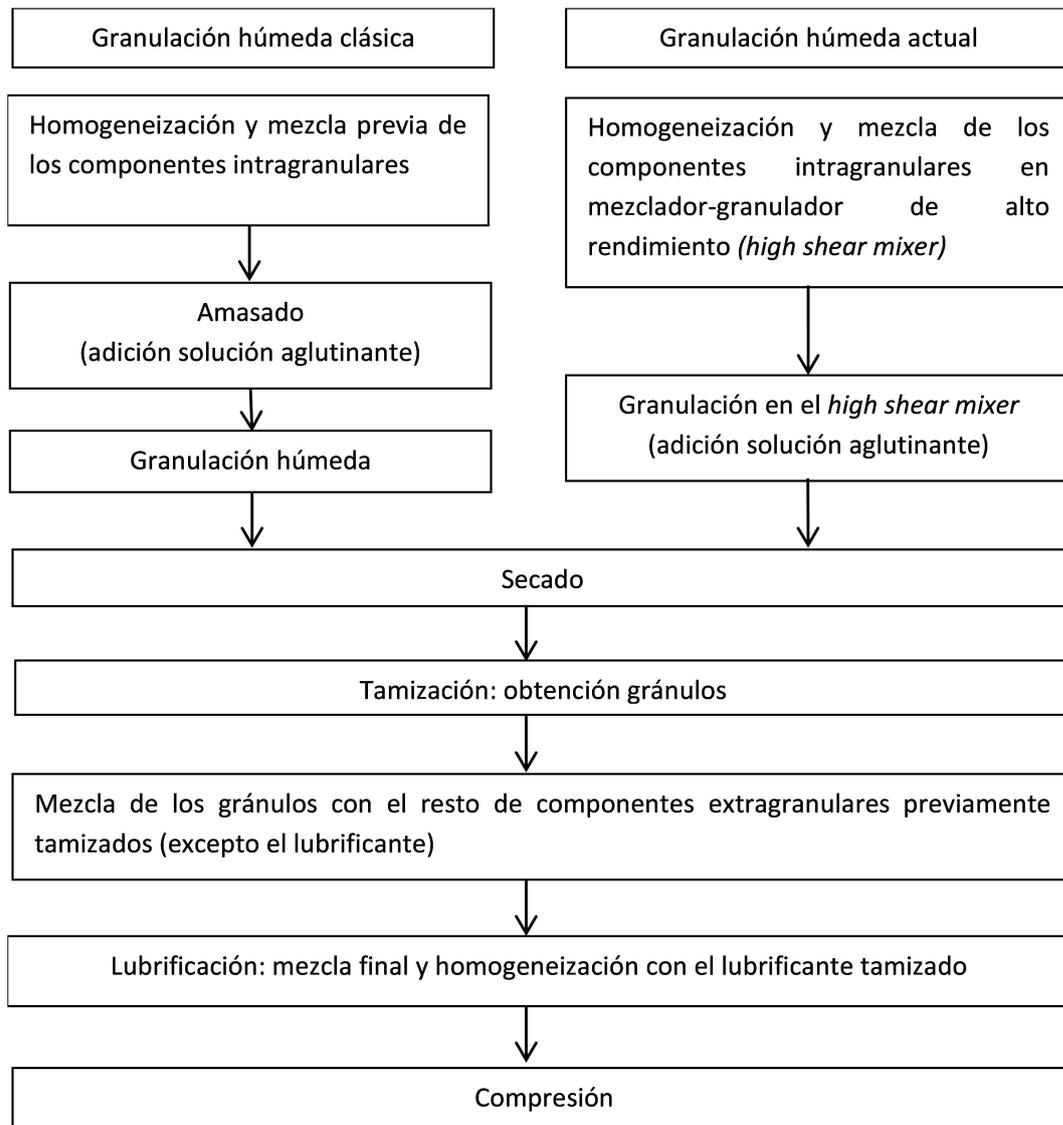
##### 1.3.1.1. Granulación por vía húmeda

Esta técnica incluye una serie de fases para la obtención del granulado. Después de la tamización y homogeneización de los materiales, se realiza una humectación de la mezcla de polvos mediante la adición de un disolvente, generalmente agua o mezclas hidro-alcohólicas (con etanol o isopropanol principalmente), que puede contener algún excipiente con acción aglutinante. A continuación se realiza la granulación propiamente dicha, en la cual la masa humectada es forzada a través de una superficie perforada formando los granulados. Actualmente, estas dos fases se suelen realizar simultáneamente utilizando equipos que emplean la tecnología *high-shear granulation*, en la cual se mezcla, se humecta y se granula utilizando los mezcladores (*impellers*) y granuladores (*choppers*) de los que dispone el equipo empleado. Tras la obtención del granulado húmedo, se continúa con la fase de secado y seguidamente con una tamización. Los gránulos obtenidos se mezclan con los excipientes y /o lubricantes requeridos tamizados previamente, para finalmente proceder a la compresión de la mezcla. La Figura 1 muestra

## INTRODUCCIÓN

esquemáticamente las fases del proceso de granulación húmeda. La formación de los gránulos favorece la obtención de una serie de características, como densidad, flujo y compresibilidad, adecuadas para la compresión (Gokhale, Sun & Shukla, 2005).

Algunos ejemplos de métodos de granulación húmeda incluyen los lechos fluidos, de *high-shear*, técnicas de pelletización como la extrusión-esferonización y de atomización entre otros.

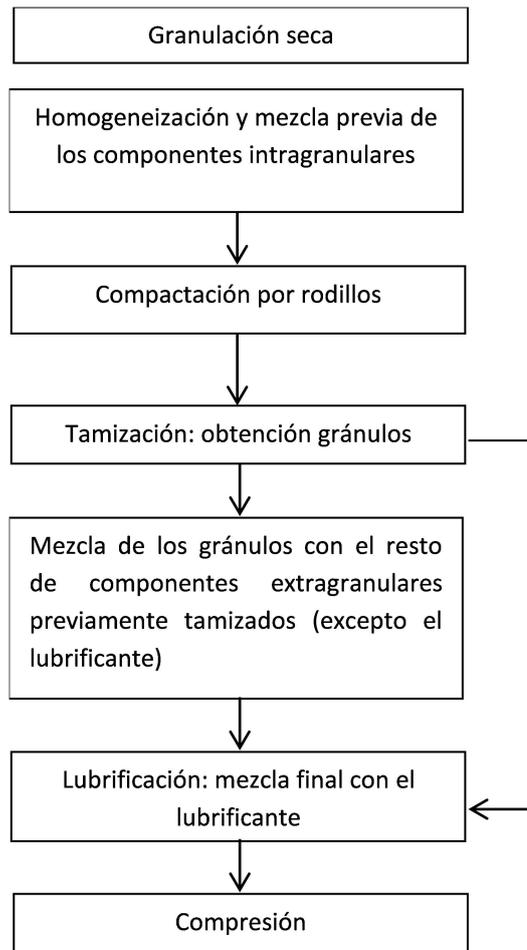


**Figura 1** Fases que intervienen en el proceso de granulación húmeda para la obtención de comprimidos.

### 1.3.1.2. Granulación por vía seca

A pesar de las ventajas que puede ofrecer la granulación húmeda, en ocasiones este método no es apropiado para materiales termosensibles, sensibles a la humedad o que puedan presentar una elevada cohesividad. En estas situaciones, se debe considerar la granulación por vía seca ya que elimina la fase de secado y humectación. Dado que la mayoría de los principios activos poseen propiedades de flujo y de compresibilidad inadecuadas para producir los comprimidos, se debe añadir a las mezclas otros excipientes que proporcionen un correcto equilibrio entre plasticidad y fragmentación, necesarios para poder llevar a cabo la compresión. En la granulación por vía seca, se realiza una compresión a alta presión produciendo fuerzas de enlace en la superficie del sólido y aumentando su área superficial. El proceso incluye las siguientes etapas: compactación, fragmentación y tamización. Los gránulos obtenidos se mezclan y se homogeneizan a continuación con los excipientes extragranulares y/o lubricantes tamizados previamente. En función del equipo empleado para la compactación, se identifican dos grupos: los que realizan una doble compresión y los que realizan la compactación mediante unos rodillos (compactadoras), que suele ser la tecnología más empleada actualmente para la obtención de gránulos por vía seca (Peck, Soh & Morris, 2008). La **Figura 2** muestra esquemáticamente las fases que intervienen en la obtención de comprimidos mediante granulación por vía seca por compactación por rodillos.

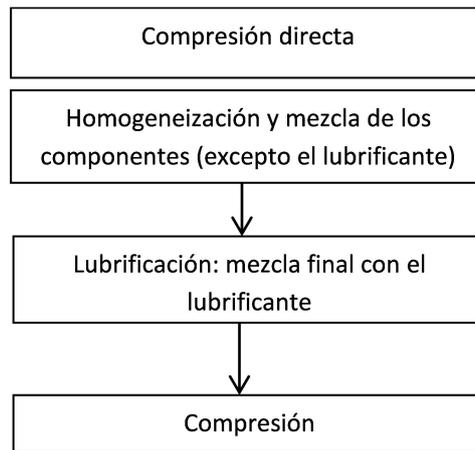
## INTRODUCCIÓN



**Figura 2** Fases que intervienen en el proceso de granulación seca para la obtención de comprimidos.

### 1.3.2 Compresión directa

La compresión directa permite obtener comprimidos realizando la compresión directamente con la mezcla que contiene el principio activo y los excipientes seleccionados, sin realizar ningún tratamiento previo de los componentes. La compresión directa permite una reducción importante del número de operaciones requeridas por el proceso, ya que disminuye el número de equipos, el espacio y personal requerido, lo que representa una reducción de tiempo, energía y costes totales de la fabricación (*Bolhuis & Armstrong, 2006*). La Figura 3 muestra las etapas del proceso de compresión directa.



**Figura 3** Fases que intervienen en el proceso de compresión directa para la obtención de comprimidos.

Además de los aspectos citados anteriormente, la compresión directa aporta otras ventajas:

- Puede mejorar la calidad de los comprimidos: al disminuir el número de etapas, se incrementa la estabilidad de los principios activos, especialmente los termosensibles y sensibles a la humedad (*Shangraw & Demarest, 1993*).
- Optimización de la disgregación de los comprimidos: cada partícula de principio activo se libera fácilmente y permite un inicio rápido de la disolución; al contrario de lo que ocurre en el proceso de granulación, donde los gránulos que contienen el principio activo son de tamaño mayor, disminuyendo de esta manera la superficie eficaz para una disolución más rápida (*Brittain, 1995*).
- Los comprimidos obtenidos mediante compresión directa presentan niveles de contaminación microbiológica inferiores que los obtenidos por granulación húmeda (*Ibrahim & Olurinola, 1991*).
- Cada uno de los componentes mantiene sus propiedades físicas individuales, contribuyendo de esta manera a las de la mezcla. Esto no sucede en la granulación húmeda, ya que las características físicas individuales de las partículas pueden modificarse (*Armstrong, 1997*).

La Tabla 2 muestra un resumen de las ventajas e inconvenientes de los procesos de granulación por vía húmeda, por vía seca y de la compresión directa.

**Tabla 2** Ventajas e inconvenientes de los procesos de granulación húmeda y seca y compresión directa.

Proceso	Ventajas	Inconvenientes
Granulación húmeda	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejora del flujo al incrementar tamaño de partícula y esféricidad</li> <li>- Mejora uniformidad de contenido: uniformidad distribución API, colorantes, etc</li> <li>- Apropiado para materiales con elevado volumen, disminución de la formación de polvo y de la contaminación ambiental</li> <li>- En general requiere fuerzas de compresión inferiores, lo que supone una mayor vida de los equipos</li> <li>- Mejora del flujo al incrementar tamaño de partícula</li> <li>- Mejora de la uniformidad de la densidad del polvo</li> <li>- Favorece la cohesión durante el proceso de compresión</li> <li>- Prescinde de la adición de líquidos durante la granulación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevado número de fases durante el proceso</li> <li>- Se requieren más equipos</li> <li>- Las fases de humectación y secado implican mayor tiempo de proceso, de gasto energético y en consecuencia, costes mayores</li> <li>- Mayor riesgo de contaminación cruzada</li> <li>- Posibilidad de “sobre-compactación”, lo que afecta directamente en la disgregación y en la disolución</li> <li>- Mayor riesgo de segregación de partículas</li> </ul>
Granulación seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor número de fases en el proceso: reducción del tiempo y costes</li> <li>- Reducción de los problemas en las estabilidades: proceso sin aplicación de calor ni humectación</li> <li>- Es el método más rápido para obtener comprimidos</li> <li>- Suele presentar pocos cambios en la disolución del API a lo largo del tiempo, ya que hay menos variables que afectan a la formulación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posibilidad de variaciones entre lotes debido a diferencias en la distribución del tamaño de partícula, la capacidad de flujo y la humedad de los excipientes</li> <li>- Mayor riesgo en la uniformidad de contenido de los comprimidos con principios activos de baja dosis</li> <li>- El bajo contenido de humedad puede crear cargas estáticas que pueden interferir en la fase de mezclado</li> <li>- Diferencias de tamaño de partícula y densidades entre API y excipientes: mezcla heterogénea, y así un proceso de compresión incorrecto</li> </ul>
Compresión directa		

Por las ventajas que aporta la compresión directa, ha sido el método de elección para llevar a cabo la experimentación del presente trabajo.

#### **1.4 Clasificación de comprimidos**

La siguiente clasificación y definiciones de comprimidos se establecen siguiendo Farmacopea Europea (*European Pharmacopeia, 2014a*). Todos ellos pueden obtenerse mediante los métodos anteriormente descritos, siempre considerando las características físicas y químicas del principio activo, lo que puede condicionar la selección de alguna de las técnicas preferentemente. Así, las diferentes categorías de los comprimidos incluyen:

- Comprimidos no recubiertos. Suelen prepararse sin modificar la liberación del principio activo. Muestran una textura relativamente uniforme (comprimidos de una sola capa) o una textura estratificada (comprimidos de múltiples capas), sin presentar signos de recubrimiento.
- Comprimidos recubiertos (incluyendo recubrimientos peliculares y grageados). Son comprimidos recubiertos con una o más capas de mezclas de sustancias como resinas sintéticas o naturales, polímeros, gomas, azúcares, plastificantes, polioles, ceras, colorantes, agentes saborizantes, y en ocasiones también principios activos. El corte transversal de estos comprimidos muestra el núcleo rodeado por una capa continua de una textura diferente. Los comprimidos se recubren por diversas razones, como proteger a los principios activos del aire, humedad o luz, para enmascarar olores y sabores desagradables, mejorar su aspecto o modificar la biodisponibilidad del API. Las sustancias utilizadas para realizar los recubrimientos suelen aplicarse en forma de suspensión o solución. Dentro de esta categoría de comprimidos se encuentran las grageas, los comprimidos recubiertos peliculares y algunos tipos de comprimidos de liberación modificada.
- Comprimidos solubles. Pueden ser comprimidos recubiertos o no recubiertos que están preparados para ser disueltos en agua, proporcionando una solución nítida o ligeramente opalescente.
- Comprimidos dispersables. Son comprimidos recubiertos o no recubiertos que están preparados para ser dispersados en agua antes de su administración proporcionando una dispersión homogénea.
- Comprimidos efervescentes. Son comprimidos no recubiertos que generalmente contienen sustancias ácidas y carbonatos o hidrógenocarbonatos que reaccionan rápidamente en presencia de agua liberando dióxido de carbono. Están preparados para ser disueltos o dispersados en agua antes de su administración.

## INTRODUCCIÓN

- Comprimidos masticables. Son comprimidos generalmente no recubiertos. Están preparados para ser masticados antes de su deglución.
- Comprimidos bucales y sublinguales. Son comprimidos generalmente no recubiertos y de uso en la cavidad bucal. Suelen formularse para proporcionar una liberación lenta y para generar una acción local del principio activo o para la liberación y absorción del activo debajo de la lengua o en otras partes de la boca para una acción sistémica.
- Comprimidos de liberación modificada (incluyendo comprimidos de liberación retardada, como comprimidos gastrorresistentes/entéricos), comprimidos de liberación sostenida y comprimidos de liberación prolongada. Son comprimidos recubiertos, no recubiertos o comprimidos matriciales que contienen excipientes o preparados que mediante procesos, separadamente o en conjunto, son diseñados para modificar la velocidad, el lugar o el tiempo de liberación del principio activo en el tracto gastrointestinal.

## 2. COMPRESIÓN Y COMPACTACIÓN. PROPIEDADES FÍSICAS Y MECÁNICAS DE LOS MATERIALES EN COMPRESIÓN DIRECTA

### 2.1 Introducción

Habitualmente la forma más empleada para definir la producción de comprimidos sin que haya un tratamiento previo de las partículas sólidas, es la de compresión directa, extrapolando este término a la nomenclatura de algunos excipientes, como por ejemplo el azúcar comprimible USP-NF (United States Pharmacopeia-National Formulary). Sin embargo, la realidad es que el término “compresión” se define como la reducción de un volumen de partículas bajo una presión aplicada, significado que abarca mucho más que la elaboración de comprimidos. En cambio, el término “compactación” se refiere a la capacidad de los materiales para producir un sólido compacto o comprimido (*Alderborn & Nyström, 1996*). Así, el término “excipientes para compactación directa” describe los materiales de una forma más precisa. A pesar de ello, y dado que la forma más extendida y empleada en la literatura es la de “compresión directa”, es la expresión utilizada en la presente memoria.

En la literatura previa a la década de 1940, los artículos científicos publicados centraban su atención en los aspectos prácticos de la preparación de comprimidos. A partir de ese momento, los artículos comenzaron a presentar aspectos teóricos referentes al proceso de compactación. La complejidad del proceso de compactación fue reconocida más tarde, ya que en primera instancia se creyó que era una simple operación mecánica (*Çelik, 2011*).

En la práctica habitual, los test que se realizan a los excipientes empleados en la preparación de comprimidos se limitan a confirmar la identidad y la pureza química de éstos. La mayor parte de los fabricantes de excipientes, centran su atención en garantizar el cumplimiento de los ensayos presentes en las monografías de las farmacopeas para sus productos. Por el contrario, éstos suelen presentar pocos resultados acerca de la funcionalidad del propio excipiente durante las operaciones habituales en el proceso de elaboración farmacéutico pertinente. Esto puede ser especialmente importante cuando hay pequeñas diferencias en las propiedades primarias del material, como el peso molecular o el tamaño de partícula, propiedades que pueden conllevar a cambios significativos en aspectos fundamentales del proceso de elaboración, como la compresibilidad (*Carlson & Hancock, 2006a*).

Este capítulo describe los aspectos más relevantes en la evaluación de las propiedades físicas y mecánicas de los excipientes usualmente empleados en la elaboración de comprimidos.

### **2.2 Compresión y compactación. Fundamento**

La formación de un comprimido se produce al reducir el volumen de una serie de partículas independientes hasta que quedan consolidadas en un cuerpo sólido. Un comprimido se forma cuando el polvo se coloca en una matriz y después se reduce el volumen de este polvo cuando los punzones entran en la matriz. Para que las partículas de un sólido puedan compactarse y formen comprimidos de calidad aceptable, éstas necesitan poseer tres propiedades esenciales: buenas propiedades de flujo, que las partículas se adhieran entre ellas cuando se aplique la fuerza de compresión y que sean capaces de retener esa estructura cohesiva al retirar la fuerza y que los comprimidos formados puedan expulsarse sin dificultades de la matriz de la máquina de comprimir.

La consolidación de un comprimido se realiza cuando los punzones y la matriz se posicionan entre dos rodillos de compresión (*Hoag, Dave & Moolchahdani, 2008*). El ciclo completo de la producción de un comprimido comprende cuatro fases:

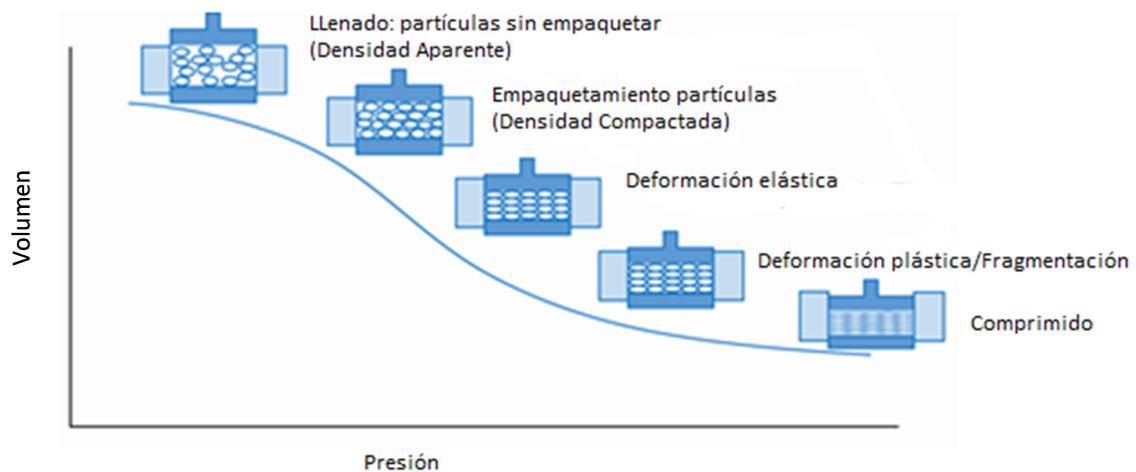
1. Llenado de la matriz
2. Ajuste del peso de llenado
3. Compactación del comprimido
4. Expulsión del comprimido de la matriz

La presión generada durante la compactación es la consecuencia de la reducción en el volumen del material a comprimir. Los rodillos de compresión son los que transfieren un desplazamiento a los punzones, los cuales reducen este volumen. Así, la máquina de comprimir produce una tensión y la presión observada es la provocada por esta tensión.

#### **2.2.1 Etapas en la compactación**

Desde un punto de vista del material, el proceso de compactación se suele describir como una secuencia de fases. Inicialmente, cuando el volumen se reduce, las partículas se reordenan en forma de estructura empaquetada. Las características de empaquetamiento de las partículas y la fricción interparticular entre ellas evitan cualquier otro reordenamiento. La reducción del volumen compactado resulta por la deformación elástica, viscoelástica y plástica de las partículas. Además, la fragmentación o rotura de partículas provoca la formación de partículas más pequeñas, lo que provoca aún más la compactación del volumen del polvo. Como consecuencia de estos procesos, el contacto de las superficies de las partículas es muy próximo, lo que puede llevar a formar uniones interparticulares (*Jivraj, Martini & Thomson, 2000*) y aunque puedan romperse posteriormente, también favorecen al proceso de compresión. En resumen, las etapas que se producen durante la compactación son las siguientes:

1. Reordenamiento de las partículas
2. Deformación elástica, viscoelástica y plástica de las partículas
3. Fragmentación de las partículas
4. Formación de uniones interparticulares



**Figura 4** Etapas durante el proceso de compactación de un polvo. Adaptación de *Remington, 2006*.

## 2.2.2 Comportamiento de los materiales con la presión ejercida

### 2.2.2.1. Deformación elástica

En general, los materiales suelen deformarse elásticamente, y los cambios que puedan producirse en la morfología de las partículas al aplicar una fuerza determinada, son totalmente reversibles. Así, después de dejar de aplicar la fuerza, las partículas vuelven a su forma original.

### 2.2.2.2. Deformación plástica

La deformación plástica es el cambio irreversible de la morfología de las partículas cuando se ejerce una fuerza sobre ellas. A diferencia de la deformación elástica, la deformación plástica no puede predecirse de forma precisa a través de las propiedades atómicas o moleculares, ya que viene determinada por la presencia de variaciones en la estructura cristalina, influenciada a su vez por características propias como el tamaño de partícula o la velocidad de cristalización.

## INTRODUCCIÓN

Este tipo de deformación es importante ya que permite establecer grandes áreas de contacto interparticulares entre excipientes y principios activos durante la compactación, y que pueden mantenerse tras la descompresión. Algunos ejemplos de excipientes que se consolidan predominantemente por deformación plástica son el cloruro de sodio, el almidón y la celulosa microcristalina.

### *2.2.2.3. Fragmentación*

Los materiales pueden romperse por fragmentación dúctil, la cual presenta deformación plástica después de la fractura, o por fragmentación quebradiza, la cual se produce por una rápida propagación de una fisura por todo el material. Algunos ejemplos de excipientes que compactan mediante fragmentación son la lactosa cristalina, la sacarosa y el calcio hidrógenofosfato dihidrato.

El comportamiento de los materiales puede ser mixto, combinando diferentes tipos de deformación. Todos los materiales poseen cierto grado de elasticidad, plasticidad y fragmentación. Aun así, el tipo de mecanismo en la reducción del volumen que predomina en un material específico depende de factores como la temperatura y la velocidad de compactación. A menor temperatura y mayor velocidad de carga del material durante la compresión, mayor tendencia a consolidar por fragmentación (*Hoag et al., 2008*).

### *2.2.2.4. Ecuación de Heckel*

Las etapas que se suceden durante la compactación pueden expresarse mediante modelos matemáticos, la mayoría de los cuales suelen fundamentarse en la presión aplicada durante la compresión y las consiguientes modificaciones de volumen producidas en la mezcla a comprimir.

Algunos de los modelos matemáticos empleados son la ecuación de Kawakita, la ecuación de Adams, la ecuación de Cooper-Eaton, la ecuación de Gurnham y la ecuación de Heckel, siendo esta última la más popularizada y utilizada en la determinación de la reducción del volumen durante la compresión.

El modelo de Heckel proporciona un método para transformar una visión paramétrica de la fuerza y de las señales de desplazamiento en una relación lineal en los materiales sometidos a compactación. La ecuación está basada en la suposición que la dependencia de la densificación a la presión es de primer orden (*Heckel, 1961a, 1961b*):

$$\ln \left[ \frac{1}{1-D} \right] = KP + A$$

Donde  $D$  es la densidad relativa del comprimido (la relación entre la densidad del comprimido y la densidad de las partículas del polvo) a una presión determinada  $P$ .  $K$  es una constante dependiente del material que indica su plasticidad al ser comprimido y  $A$  es una constante relacionada con el llenado de la matriz y la reorganización de las partículas previa deformación (Paronen & Iida, 1996).

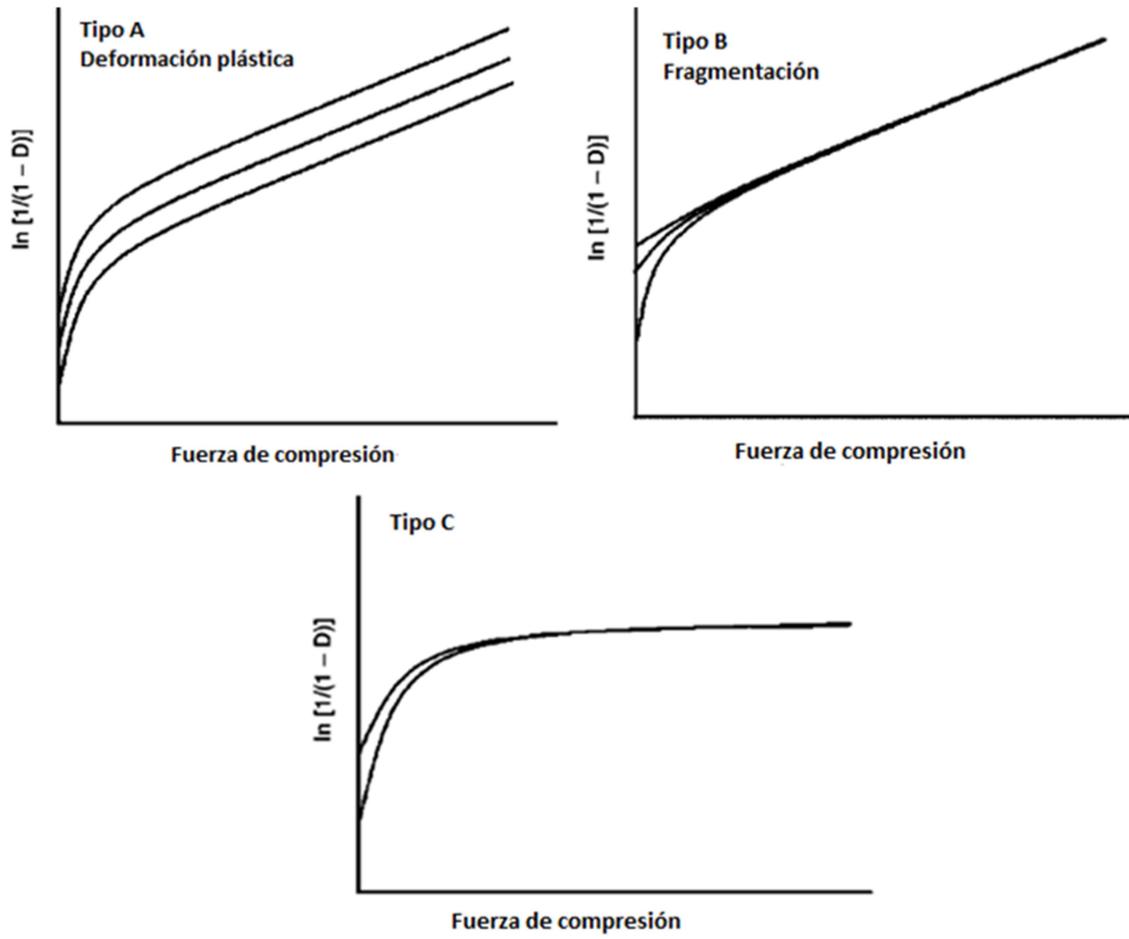
Otra forma de expresar esta ecuación es la inferior, donde  $V$  es el volumen del producto sometido a compactación bajo una presión  $P$ ,  $V_0$  es el volumen original del volumen incluyendo el espacio interparticular e intraparticular,  $k$  es una constante relacionada con el polvo y  $V_\infty$  es el volumen del sólido compactado.

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

La principal aplicación de los gráficos obtenidos aplicando Heckel es la de identificar el comportamiento predominante de deformación del material en estudio. La relación es aplicada mayoritariamente para distinguir entre materiales que se consolidan por fragmentación y materiales que se consolidan por deformación plástica.

La mayoría de los resultados obtenidos en los estudios, muestran como los productos sometidos a bajas presiones compactan por deformación plástica, y los materiales sometidos a altas presiones presentan una tendencia a ser frágiles y a consolidarse por fragmentación. Basado en los diagramas de Heckel y en el comportamiento de los productos frente a la compactación, los materiales pueden ser clasificados como A, B y C (Figura 5) (Cole, Rees & Hersey, 1975; York & Pilpel, 1972).

## INTRODUCCIÓN



**Figura 5** Diagramas de Heckel representando tres fases de deformación de partículas. Adaptación de Hoag et al., 2008.

Los gráficos Tipo A presentan un trazado rectilíneo en los que predomina la deformación plástica, y en los que permanecen paralelos a medida que la presión incrementa, por ejemplo para tres fracciones diferentes de tamaño de partícula tendrían densidades diferentes.

Los gráficos Tipo B presentan un cambio notable 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 fragmentaciones de las partículas, que suelen ser duros y que soportan elevadas presiones. Las dos regiones que aparecen (curva inicial y recta posterior) representan la fase inicial de reordenamiento y la posterior deformación; el punto de intersección corresponde a la fuerza más baja a la cual un comprimido es formado.

Los gráficos Tipo C corresponden a productos en los que la presión media de deformación es baja, y en consecuencia la reordenación de las partículas también se produce a presiones bajas. La segunda región del trazado, que es prácticamente horizontal, indica que aunque se incremente la presión aplicada, no hay cambios significativos en los valores de porosidad (Viscasillas, 2008).

Las variables más comunes que afectan al análisis de Heckel son la velocidad y duración del proceso de compresión, el grado de lubricación, y el tamaño y forma de los punzones y matrices empleados (*Kiekens, Debunne, Vervaet & et al, 2004*).

El análisis de Heckel en el estudio del comportamiento de la compresión de polvos y granulados farmacéuticos continua siendo uno de los modelos más empleados en el campo de la formulación y desarrollo de sólidos farmacéuticos (*Sonnergard, 1999*).

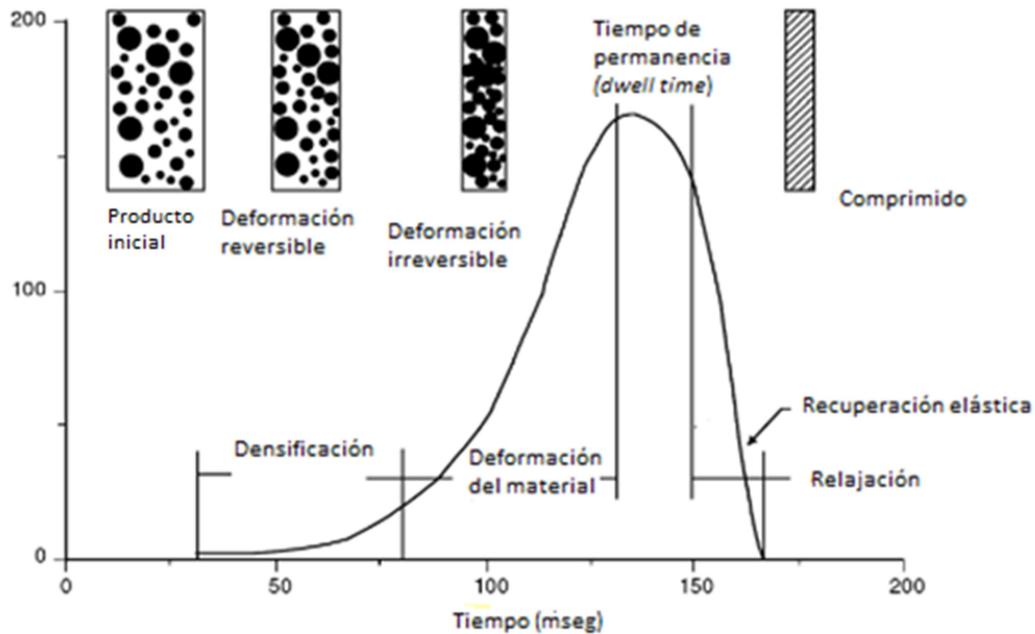
### **2.2.3 Fuerzas que intervienen durante la compresión**

Durante la formación de los comprimidos pueden ocurrir los siguientes tipos de mecanismos de unión:

1. Unión mecánica entre partículas con morfología irregular
2. Fuerzas de atracción interparticular: fuerzas intermoleculares como las de Van der Waals, fuerzas electrostáticas y enlaces de hidrógeno
3. Uniones sólidas debido a la fusión

La compactación ocurre en parte, debido a la atracción interparticular que se origina de las fuerzas de unión intermolecular que actúan a pequeñas distancias. A medida que el lecho de polvo se va consolidando y las partículas se van deformando, se inicia un entrelazado entre partículas que provoca un incremento en el número de puntos de unión entre ellas. En este momento, y debido a las fuerzas de Van der Waals (*Derjaguin, 1960; Israelachvili, 1973*) y a los puentes de hidrógeno, se van generando las fuerzas de atracción entre las superficies de los sólidos intra e intermolecularmente (*Israelachvili, 1985*). Además, la fuerza aplicada durante la compactación, se transmite a través de las partículas mediante todos los puntos de contacto, llegando a alcanzar valores de presión muy elevados. Cuando deja de aplicarse la fuerza principal, se produce una reducción de las tensiones localizadas en los puntos de contacto llevando a una re-solidificación debido a la formación de uniones muy sólidas entre las partículas (*Marshall, 1999*), como son las uniones por fusión en diferentes puntos de contacto, la difusión de átomos entre las superficies y la re-cristalización de materiales solubles en los comprimidos que se están formando. La Figura 6 muestra el comportamiento de las fuerzas de un material frente al tiempo durante el proceso de compresión.

## INTRODUCCIÓN

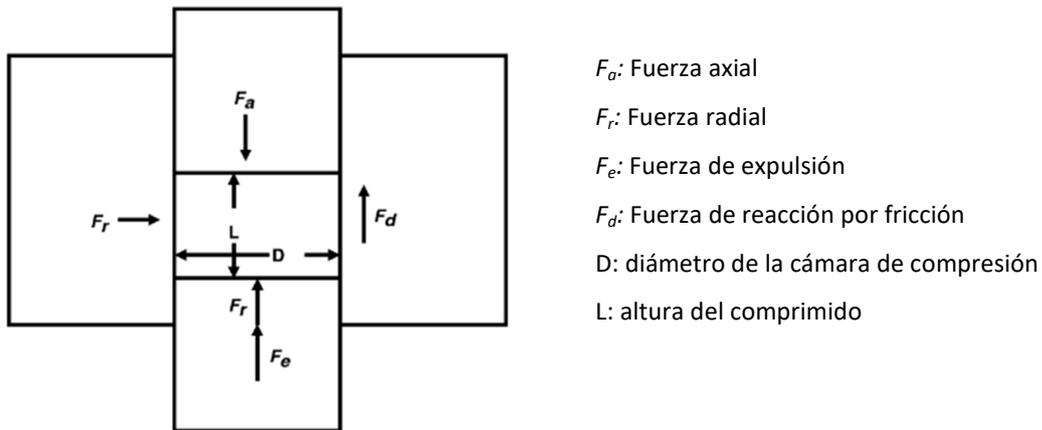


**Figura 6** Ejemplo de las etapas en el proceso de compresión en función del tiempo. Adaptación de Hoag et al., 2008.

### 2.2.3.1. Fricción de la pared de la matriz y transmisión de la tensión axial a la radial

La medición de las tensiones que se generan en la pared de la matriz es útil para aclarar el fenómeno de las fricciones que se producen durante la compactación. Esto es importante sobre todo cuando surgen problemas como el *capping* (desprendimiento de la parte superior del comprimido, que suele darse en la fase de eyección), la exfoliación, el *chipping* (pequeñas roturas en las aristas) en los comprimidos o el desgaste de los equipos empleados.

En una máquina de comprimir de una única estación en la cual el punzón inferior es estacionario (máquina de comprimir excéntrica), la fuerza aplicada del punzón superior se transmite a través del lecho de polvo. Parte de esta fuerza es transmitida radialmente a la pared de la matriz la cual, en proporción directa con la fuerza principal, incrementa la fricción entre el comprimido y la pared de la matriz (Figura 7).



**Figura 7** Fuerzas y parámetros durante el proceso de compactación. *Fuente:* Adaptación de *Hoag et al., 2008*.

La fuerza ejercida por el punzón superior  $F_a$ , que es la única fuerza responsable de los procesos de deformación del lecho de polvo sometido a compresión en máquinas de comprimir excéntricas, equivale a la suma de la fuerza transmitida por el punzón inferior y de la fuerza de reacción a nivel de la pared de la matriz como consecuencia de la fricción.

La presión axial es la fuerza por unidad de superficie aplicada en la dirección en la que el punzón se mueve durante la compresión. La presión radial es la presión transmitida en ángulos rectos al eje longitudinal del punzón. La relación entre las presiones axial y radial durante la compactación fue estudiada por Long en 1960 (*Long, 1960*). Long definió tres tipos de comportamiento que aclaran los ciclos de compactación. Estos son los de un cuerpo perfectamente elástico, un cuerpo con un rendimiento constante en la tensión de corte y un cuerpo de Mohr. Estos análisis asumen que la matriz es perfectamente rígida, que la fuerza por fricción es despreciable y que la fuerza de la pared de la matriz es la tensión de corte que causa la deformación del comprimido que se está formando (*Fletcher, 1983; Long, 1960*).

### 2.2.4 Densificación de polvos: tipos de máquinas de comprimir

El comportamiento de los materiales farmacéuticos durante la compactación puede verse modificado significativamente según el tipo de máquina de comprimir empleado.

Los simuladores de la compactación representan un medio interesante para recopilar datos, especialmente cuando se necesita una caracterización ya que puede reproducir diferentes cinéticas de compresión (Rees, Hersey & Cole, 1972). Aun así, las máquinas de comprimir excéntricas aún se continúan utilizando para extraer datos del esfuerzo y deformación. De hecho, en este tipo de máquinas sólo el punzón superior penetra en la matriz para comprimir el material, mientras que la posición del punzón inferior no cambia (a excepción de la deflexión) durante la formación de comprimidos. Aun así, una máquina de comprimir excéntrica no puede reproducir las condiciones de compresión que suceden en una máquina de comprimir rotatoria con múltiples estaciones, donde los punzones inferiores y superiores se mueven y penetran en las matrices simultáneamente. Además, existen diferencias considerables en las bajas velocidades de la penetración de los punzones en las máquinas de comprimir excéntricas y las altas velocidades de las rotatorias. Debido a que la formación del comprimido está basada en las propiedades viscoelásticas dependientes del tiempo, la velocidad del proceso puede tener efectos marcados en la compactación presentando fenómenos como el *capping*, la exfoliación o el *chipping* (Çelik & Aulton, 1996; Muller & Augsburger, 1994).

Palmieri (Palmieri, Joiris, Bonacucina, Cespi & Mercuri, 2005) investigó las diferencias en la densificación de polvos a diferentes velocidades de compresión entre máquinas de comprimir excéntrica y rotatoria mediante la compresión de varios excipientes farmacéuticos empleados frecuentemente, a diferentes fuerzas de compresión, extrayendo datos de los esfuerzos generados en ambos tipos de máquinas. En general, se observó que el comportamiento de deformación de materiales que se deforman plásticamente como la celulosa microcristalina es más sensible al efecto de mayor tiempo de residencia en las máquinas de comprimir rotatorias, mientras que la compactación de materiales con deformación por fragmentación como el fosfato dicálcico es más sensible al mecanismo de compresión de las máquinas rotatorias (en comparación con las excéntricas) basado en los diagramas de Heckel.

## 2.3 Propiedades físicas

### 2.3.1 Propiedades físicas del nivel particular

La micromerítica es el estudio de la ciencia y tecnología de las partículas pequeñas. Esto incluye la caracterización de propiedades tan importantes como el tamaño de partícula, la distribución del tamaño de partícula y la morfología entre otras. Todas las formas farmacéuticas, desde los parenterales, en el que el API está en suspensión al administrarse, hasta las sólidas como los comprimidos, incluyen en

algún momento de su elaboración el estudio de la tecnología de las partículas. El comportamiento de estas formas farmacéuticas depende directamente del tamaño de partícula del fármaco y de los excipientes empleados, ya que la biodisponibilidad y la estabilidad física de algunas de ellas pueden verse afectadas por esta propiedad (*DallaValle, 1943*).

A continuación se describen las principales propiedades físicas de las partículas de polvo que influyen de forma directa en la elaboración de comprimidos

### *2.3.1.1. Tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula*

De forma general, el tamaño de partícula como tal o diámetro, se refiere a la dimensión más grande de las partículas individualmente, aunque esto sólo es posible para partículas esféricas las cuales poseen un único diámetro o radio. La mayoría de las partículas utilizadas en la elaboración de comprimidos no son esferas perfectas con un diámetro fácil de definir, sino que son partículas irregulares con un número indefinido de diámetros, los cuales no proporcionan ninguna información sobre el área superficial o el volumen de la partícula. Actualmente, los dos métodos más empleados para la determinación del tamaño de partícula son los diámetros equivalentes y los diámetros estadísticos (*Hoag & Lim, 2008*).

Debido a que las partículas que constituyen una sustancia pulverulenta presentan diferentes medidas, es preferible medir y describir la totalidad de la distribución. A pesar de que existen diversos métodos para la determinación de la distribución del tamaño de partícula, como la separación por tamices y la difracción láser, ninguno de ellos es exacto. Dado que la distribución del tamaño de partícula es una de las propiedades determinantes del comportamiento reológico de los polvos, es importante considerarla durante la selección de excipientes en el desarrollo y optimización de fórmulas, especialmente cuando se trata de realizar un proceso de compresión directa (*Carlson & Hancock, 2006a*).

En la determinación del tamaño de partícula medio utilizando la técnica de difracción láser, los resultados suelen expresarse en base al volumen o al área superficial, siendo los valores de  $D_{10}$ ,  $D_{50}$  y  $D_{90}$  los más frecuentes. A pesar de que la mayoría de los expertos en este campo coinciden en que un valor individual no puede describir la totalidad de la distribución del tamaño de partícula,  $D_{V50}$  es el valor más empleado para poder hacer comparativas. Este valor expresa que la mitad de la población reside bajo el valor dado y la otra mitad por encima, en términos de volumen de partículas. Con esta misma técnica, se calcula el factor *span* (*Horiba Instruments, 2012*), el cual proporciona un valor indicativo de la mayor o menor amplitud de la distribución de tamaño de partícula en estudio:

## INTRODUCCIÓN

$$Span = \frac{Dv90 - Dv10}{Dv50}$$

De forma general, un tamaño de partícula menor supone una mayor área superficial, lo que significa mayor contacto entre las partículas. Esto puede ser muy significativo al estudiar características como la velocidad de disolución de un principio activo, la compactación y las propiedades de flujo de un material.

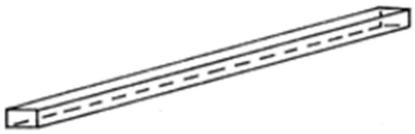
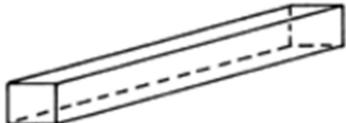
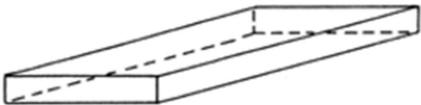
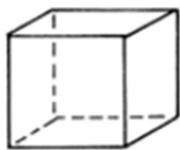
### 2.3.1.2. Morfología de partícula

La forma de una partícula viene definida por su morfología externa, lo que incluye la forma propiamente dicha, la esfericidad y la textura de la superficie. La forma de las partículas es un factor importante ya que puede influir en muchas de las propiedades de las sustancias pulverulentas como la capacidad de flujo y la compactación y la uniformidad de contenido, la liberación, la biodisponibilidad e incluso la estabilidad de un fármaco (Kaerger, Edge, & Price, 2004; Swaminathan & Kildsig, 2002). Partículas con diferentes formas pueden tener el mismo tamaño, pero propiedades totalmente diferentes. En general, las partículas esféricas tienden a tener mejores propiedades de flujo que las partículas con formas irregulares, ya que estas últimas pueden encajarse entre ellas, resultando con una capacidad de flujo no adecuada. Sin embargo, las partículas con formas más irregulares, las cuales se fragmentan durante la compresión, presentan una mayor compactibilidad (Allen, 1990). Esto es debido a que las partículas con formas irregulares tienen más puntos de contacto, lo que comporta mayor unión interparticular. Cuanto más rugosa sea la superficie de una partícula, la posibilidad de encontrar una posición en una superficie adyacente incrementa, lo que comporta una mayor fuerza para romper estos enlaces (Hoag & Lim, 2008).

El tamaño de partícula puede caracterizarse según el ancho, largo y alto, el diámetro, el radio, etc., pero la forma de una partícula es adimensional. La caracterización de las partículas irregulares es complicada, y por ello se han desarrollado multitud de métodos que aparecen en la literatura para caracterizar de forma cuantitativa la forma de una partícula. Los más comunes suelen emplear como factor forma, los derivados de formas regulares, como esferas, cubos y triángulos. Debido a la complejidad de la forma que presentan las partículas irregulares, no existe ningún método que pueda caracterizar la forma de todas las partículas, y resulta casi imposible caracterizar la forma, esfericidad y rugosidad de una partícula irregular tan sólo con una ecuación matemática.

La Tabla 3 muestra la clasificación cualitativa de las formas más comunes de partículas irregulares según The United States Pharmacopeia (USP-38/NF-33, 2015a).

**Tabla 3** Clasificación cualitativa de la forma de las partículas especificada por USP. Adaptación de *USP-38 / NF-33, 2015a*.

Forma de partícula	Descripción
<p>Acicular</p> 	<p>Partículas finas, parecidas a una aguja con espesor y anchura similares</p>
<p>Columnar</p> 	<p>Partículas largas y estrechas, con espesor y anchura mayores que los de una partícula acicular</p>
<p>Escama</p> 	<p>Partículas planas y estrechas, con longitud y anchura similares</p>
<p>Lámina</p> 	<p>Partículas planas con longitud y anchura similares, pero con mayor grosor que el de las escamas</p>
<p>Listón</p> 	<p>Partículas largas y estrechas, parecidas a una hoja</p>
<p>Similar</p> 	<p>Partículas de longitud, anchura y espesor muy similares. En esta categoría se incluyen las partículas esféricas y las cúbicas</p>

## INTRODUCCIÓN

### 2.3.1.3. Densidad real

El polvo es un material poroso y sus densidades aparentes, tanto compactada como sin compactar, pueden cambiar en función de la consolidación que se dé entre las partículas (*Hancock, Colvin, Mullarney, & Zinchuk, 2003*). Sin embargo, la densidad real de un polvo es la densidad de su estado sólido, siendo independiente del estado de consolidación. La densidad real de los excipientes de tipo orgánico suele oscilar entre 1,0-1,6 g/cm<sup>3</sup> y la de los excipientes de tipo inorgánico alrededor de 2 g/cm<sup>3</sup>. Suele emplearse para conocer el valor de la fracción sólida del polvo o del comprimido, y su determinación es muy útil en la selección de excipientes cuando se cree que puede haber segregación.

### 2.3.1.4. Fracción sólida

Las sustancias pulverulentas son sistemas bifásicos compuestos por partículas sólidas y por aire intercalado en los espacios interparticulares. Así, para una sustancia pulverulenta más ligera, la fracción sólida puede ocupar menos de la mitad del total del volumen. En cambio, una que sea más compacta, presenta un volumen relativo de la fase sólida mayor en comparación con la fase gaseosa. Durante el proceso de compactación, la presión que se ejerce provoca una consolidación de las partículas, inicialmente con una reordenación de las partículas y posteriormente con una deformación y/o fragmentación de éstas. Durante este proceso, la proporción de la fase sólida incrementa respecto la fracción de la fase gaseosa, la cual se va viendo reducida (*Carlson & Hancock, 2006a*).

La fracción sólida (SF) de un polvo o de un comprimido es la expresión de la extensión relativa de estas dos fases. La relación entre la densidad relativa y la densidad real viene dada por la porosidad. Así:

$$SF = (1 - \text{Porosidad})$$

De esta manera, la fracción sólida es una forma de medir el grado de compresión, ya que incrementa con la presión aplicada. Las propiedades mecánicas de los polvos para compactación dependen de la fracción sólida.

## 2.3.2 Propiedades físicas del nivel sólido en polvo (granel)

Un sólido en forma de polvo se puede definir como un conjunto de partículas sólidas. Una sustancia pulverulenta es un ejemplo de un sólido fino a granel. Existen diferentes tipos de sólidos a granel, tanto de partícula fina como gruesa, y ya sea como única sustancia o como una mezcla multi-componente (polvos y granulados).

Para asegurar un flujo correcto, es importante conocer por qué deben ser medidas ciertas propiedades de flujo, cómo realizar estas mediciones y cómo aplicarlas para analizar o diseñar los equipos a emplear.

La fluidez o *flowability*, es la capacidad que tiene un polvo de fluir por un equipo de forma correcta. Con esta definición, es fácil caer en la tendencia de definir a la fluidez de un sólido en polvo como una característica unidimensional (fluye totalmente o no fluye). El caso es que los sólidos en polvo tienen un comportamiento multidimensional, lo que significa que hay una serie de propiedades de flujo, las cuales pueden medirse, que son las responsables de la fluidez que presenta el sólido en polvo. Además de estas propiedades de flujo, el diseño del equipo en el cual se va a utilizar el sólido, también es importante al valorar la fluidez del mismo (*Prescott & Barnum, 2000*).

Los términos flujo del polvo o *powder flow* y propiedades del flujo del polvo o *powder flow properties* deben evitar ser utilizados como sinónimos ya que definen características diferentes. El flujo del polvo es una observación y debe referirse como una descripción de cómo fluye el material a través de una pieza determinada en un equipo concreto. Asimismo, las propiedades del flujo del polvo se refieren a los resultados obtenidos después de realizar los ensayos pertinentes del polvo en estudio (*Baxter, Barnum & Prescott, 2008*).

Los siguientes apartados describen las principales propiedades de flujo y los factores que pueden afectarles.

### 2.3.2.1. Cuantificación de las propiedades de flujo

Las propiedades de flujo pueden cuantificarse utilizando los siguientes métodos:

- Densidad aparente
- Índice de Hausner e índice de Carr
- Ángulo de reposo
- Velocidad de deslizamiento o flujo a través de un orificio
- Test de fuerzas de cohesividad
- Fricción de pared
- Permeabilidad

## INTRODUCCIÓN

### *2.3.2.2. Factores que afectan a las propiedades de flujo*

Entre los factores que más frecuentemente pueden afectar a las propiedades de flujo de un sólido en polvo se encuentran:

- Contenido en agua
- Forma de las partículas y distribución de tamaño de partícula
- Temperatura
- Tiempo de almacenamiento
- Vibraciones o presiones externas
- Composición química
- Efectos electrostáticos
- Dureza de las partículas

## **2.4 Propiedades mecánicas**

### **2.4.1 Índices de compresión**

#### *2.4.1.1. Fuerza de compresión*

La presión requerida por los punzones para formar un sólido compacto y realizar así las determinaciones de los índices de compresión, suele medirse al final de un tiempo de permanencia prolongado, durante el cual los punzones permanecen en posiciones fijas y el estado de relajación del comprimido formado conlleva a una disminución de la carga formada. La fuerza de compresión depende de la fracción sólida del comprimido formado (*Hiestand & Smith, 1984*).

#### *2.4.1.2. Resistencia a la tensión*

Es la fuerza requerida para separar las partículas constituyentes de un polvo compactado en forma de tensión. Los comprimidos que se elaboran en máquinas de comprimir convencionales y que tienen una elevada resistencia a la tensión, suelen ser considerados como “duros” y robustos, atributos deseados en la obtención de comprimidos (*Carlson & Hancock, 2006a*).

### 2.4.1.3. Índices de Hiestand

Los comprimidos farmacéuticos son estructuras complejas que presentan verdaderos retos cuando se trata de medir sus propiedades mecánicas. Hiestand cuantificó las propiedades de compactación de los polvos farmacéuticos, y el resultado de su investigación fueron los conocidos *Índices de Hiestand*. Estos índices son números adimensionales utilizados para describir las propiedades mecánicas y el comportamiento durante la consolidación de los materiales bajo un efecto de compresión y de descompresión. Se trata de tres índices: el índice de unión, el índice de fractura por fragmentación y el índice de tensión (Hiestand, 1997; Ventakesh et al., 1998)

El índice de unión o *bonding index* está relacionado con la capacidad de las uniones formadas durante la compresión para soportar el proceso de descompresión. Es una medida de la capacidad de un material para formar estas uniones y generar un comprimido adecuado, y está relacionado con la resistencia a la tensión.

El índice de fractura por fragmentación o *brittle fracture index*, expresa la fragilidad de un material e indica la capacidad o incapacidad de un sólido compactado de disminuir la tensión mediante deformación plástica o flujo plástico, el cual se manifiesta en los materiales como una mayor o menor tendencia a la laminación o *capping* de los comprimidos.

El índice de tensión o *strain index*, es una medida de la tensión asociada con la liberación de fuerzas elásticas después de la deformación plástica. Este índice no está correlacionado con las propiedades del material, así como sí que lo están los índices de unión y de fractura por fragmentación.

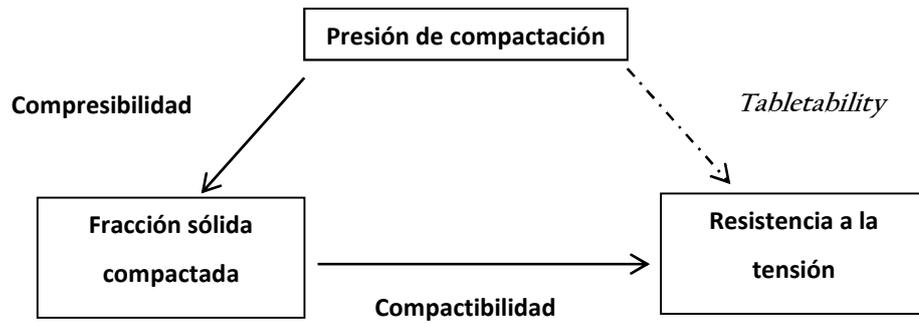
## 2.4.2 Propiedades de la compactación

La medición de las propiedades mecánicas de los comprimidos elaborados con una máquina de comprimir o un simulador de compactación es una forma de caracterizar excipientes o formulaciones bajo condiciones dinámicas (Roberts & Rowe, 1987b). Una buena manera de medir estas propiedades es caracterizar los comprimidos obtenidos a diferentes fuerzas de compresión, mediante la determinación de sus propiedades farmacotécnicas, tales como la uniformidad de masa, las dimensiones, la friabilidad y la resistencia a la rotura.

Es frecuente determinar las propiedades de compactación mediante el estudio de los perfiles de la capacidad para formar comprimidos o *tableability* y los de compactibilidad o *compactibility*. Los perfiles de *tableability* muestran la relación entre la fuerza de compresión (variable independiente) y la resistencia a la tensión (variable dependiente), lo que permite calificar y clasificar al excipiente o

## INTRODUCCIÓN

formulación en estudio. En cambio, los perfiles de compactibilidad expresan la relación entre fracción sólida (variable independiente) y la resistencia a la tensión (variable dependiente). El estudio de ambos perfiles permite predecir el comportamiento del polvo durante el proceso de compactación y compresión (Tye, Sun & Amidon, 2005). La Figura 8 muestra la relación entre la presión de compactación, la fracción sólida y la resistencia a la tensión de un polvo.



**Figura 8** Relación entre la presión de compactación, la fracción sólida y la resistencia a la tensión para un polvo determinado. Adaptación de Tsukamoto, Chen & Okamoto, 2000.

### **3. EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS PARA COMPRESIÓN DIRECTA. EXCIPIENTES CO-PROCESADOS**

#### **3.1 Introducción a los excipientes farmacéuticos**

Hasta hace relativamente poco tiempo, los excipientes han sido considerados como componentes inactivos de las formulaciones farmacéuticas. Actualmente, no cabe duda que los excipientes no son inactivos y que tienen cierto impacto en la elaboración del producto farmacéutico y en asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los principios activos en las formas farmacéuticas.

Los agentes saborizantes y edulcorantes fueron probablemente los primeros excipientes en utilizarse debido a que la mayoría de sustancias activas de origen natural tienen un sabor amargo o desagradable, y para ello se utilizaba miel o melaza para enmascarar esta característica organoléptica. En cambio, los conservantes no solían utilizarse en las preparaciones ya que éstas eran alcohólicas o se elaboraban a partir de extractos vegetales secos. Fue a partir del desarrollo y registro de fórmulas estandarizadas y de la creación de formularios, cuando se comenzó a definir la utilización de excipientes específicos. Parte de la historia de la farmacia y la medicina incluye la utilización de decocciones recién elaboradas así como tinturas y extractos fluidos. Con este tipo de preparaciones se inició la terminología de “preparaciones galénicas” (*Winek, 2000*).

Entre las principales funciones de los excipientes, destacan las siguientes: modificar la solubilidad y biodisponibilidad de los principios activos, mejorar la estabilidad de éstos en la forma farmacéutica final, facilitar a los principios activos mantenerse en una forma polimórfica o conformación preferentes, mantener el pH y osmolaridad en formas farmacéuticas líquidas, actuar como antioxidantes, agentes emulgentes, propelentes de aerosoles, actuar como disgregantes y aglutinantes en comprimidos, prevenir aglomeraciones y modular la respuesta inmunogénica de algunos principios activos, entre otras funciones (*Bhattacharyya, Schuber, Sheeha & William, 2006*).

Actualmente el número de excipientes diferentes empleados para el desarrollo y fabricación de medicamentos supera el millar. La proporción total de excipientes que se utiliza en medicamentos de uso humano y veterinario es mucho mayor que la de principio activo en las formas de dosificación farmacéuticas, y al igual que sucede con las sustancias activas, los excipientes son de origen material o sintético. Entre los más destacados se encuentran los ácidos grasos, estearatos, glicerina, polisorbatos y alcoholes de cadena larga, obtenidos a partir del aceite de palma y coco y de grasas animales; almidones, dextrinas, sacarosa, manitol, sorbitol, dextrosa, fructosa y sodio almidón glicolato obtenidos a partir del maíz, patata, trigo, remolacha y caña de azúcar; celulosa en polvo, celulosa microcristalina, derivados de celulosa como metil-, etil-, hidroxietil-, propil- e hidroxipropil- metilcelulosas y sodio

## INTRODUCCIÓN

carboximetilcelulosas que difieren en el grado de polimerización y sustitución molecular, celulosa acetato, celulosa acetato ftalato y croscarmellosa que se obtienen a partir de la madera; parafinas, poliacrilatos y poliglicoles originados a partir del petróleo; la lanolina, que se elabora con la lana de oveja; el talco, el caolín, los fosfatos de sodio y calcio y el cloruro de sodio que son de origen mineral y la gelatina que es de origen animal, producida a partir de huesos y pieles de ganado bovino y porcino (Jäkel & Keck, 2000).

### 3.2 Definición de excipiente farmacéutico

Existen varias definiciones para explicar el significado del término “excipiente”. En algunos casos, la definición es simple; en otros, la definición abarca más dominios y es más compleja. Desde que a mitad del siglo XX los fabricantes de excipientes, industria farmacéutica y agencias reguladoras reconocieran a los excipientes como entidades distintas con requerimientos propios, la definición de excipiente ha ido evolucionando.

La palabra “excipiente”, que proviene del latín *excipiens*, del presente perfecto *ex-cipio*, significa extraer, sacar o eliminar. Según el *Black's Medical Dictionary* (Black & Black, 1958), el término excipiente es una sustancia inerte añadida a una formulación para hacer del remedio prescrito más adecuado en su forma a granel, en su consistencia o en su forma para la administración. En el *Morten's The Nurses' Dictionary* (Faber & Faber, 1957) se define a los excipientes como sustancias utilizadas como medio para administrar medicamentos. El *Dorland's Medical Dictionary* (Saunders, 1974) define a los excipientes como sustancias más o menos inertes, los cuales se añaden a una prescripción con el fin de conferir una consistencia adecuada al principio activo.

El *National Formulary* dispone de las monografías de los excipientes farmacéuticos empleados en los medicamentos, y definió a los excipientes como cualquier otro componente, aparte del principio activo o principios activos, adicionados intencionadamente a la formulación según el tipo de dosificación (NF, 1995). No obstante, en esta definición no se mencionó a los excipientes como productos o componentes inertes.

El *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado originalmente en 1986, fue la primera publicación en habla inglesa que describió de forma exhaustiva y sistemática las propiedades físicas y químicas de los excipientes. En su segunda edición (1994) (American Pharmaceutical Association, 1994) definió a los excipientes como aditivos utilizados en la transformación de los componentes activos farmacológicamente en formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para su administración en pacientes. El *Handbook of Pharmaceutical Excipients* consta ya de siete ediciones publicadas y de una octava en revisión actualmente (2017).

En 1991 se formó la *International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)*, la cual englobó compañías de fabricación de excipientes farmacéuticos y compañías que utilizan estos excipientes en la elaboración de productos farmacéuticos. Según la *IPEC*, los excipientes farmacéuticos son aquellas sustancias diferentes al fármaco o pro-fármaco que han sido evaluados adecuadamente en cuanto a su seguridad y que se incluyen en sistemas de liberación de los principios activos para alguno de los siguientes propósitos (*Blecher, 1995*):

- Ayudar durante la fabricación del producto farmacéutico
- Protección, mantenimiento o mejora de la estabilidad y biodisponibilidad del principio activo
- Ayudar en la identificación del producto
- Mejorar alguna de las cualidades del conjunto seguridad-eficacia del producto farmacéutico durante su uso o almacenamiento.

Tanto la *FDA (Food and Drug Administration)* como la *EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare)* definen en sus respectivas farmacopeas a los excipientes, como cualquier componente de un producto farmacéutico diferente al principio activo.

### **3.3 Excipientes empleados en compresión directa**

Los principales tipos de excipientes que forman parte de una formulación de comprimidos obtenidos por compresión directa son:

- Diluyentes
- Disgregantes
- Lubrificantes, deslizantes y antiadherentes
- Edulcorantes, colorantes, aromas y agentes saborizantes
- Excipientes co-procesados

#### **3.3.1 Diluyentes**

Los diluyentes son aquellos componentes que se incorporan en los comprimidos con el objetivo de incrementar su volumen o peso y que en muchas ocasiones actúan como aglutinantes, siendo los responsables, generalmente, del efecto de la compactación de la formulación. Suelen estar presentes en gran proporción en la fórmula y se seleccionan en función de sus propiedades físicas y químicas. Las propiedades físicas más influyentes de los diluyentes son el tamaño y distribución del tamaño de partícula, la morfología de la partícula, la densidad aparente y densidad real, el área superficial, la cristalinidad, el contenido en agua, la fluidez, la solubilidad, la forma cristalina y las propiedades de

## INTRODUCCIÓN

compactación (*USP-38 /NF-33, 2015b*). Las principales funciones de los diluyentes son actuar como agente de carga, especialmente para poder facilitar la administración del comprimido por parte del paciente cuando la dosis del principio activo es baja, facilitar la compresión mediante deformación plástica o fragmentación provocando el proceso de compactación y proporcionar una buena capacidad de flujo para asegurar que la mezcla fluya de manera rápida y uniforme hasta el llenado de la matriz (*WHO, 2007*).

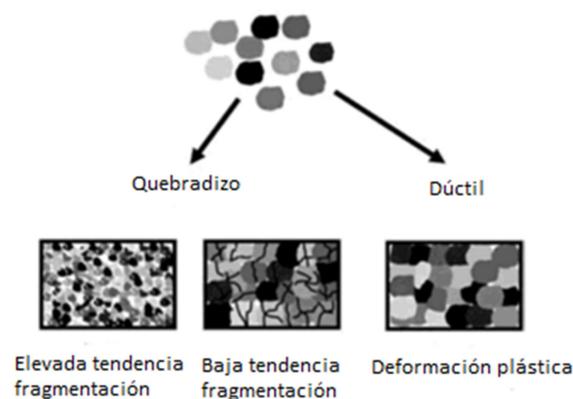
Las características más importantes que debe poseer un diluyente con capacidad aglutinante son (*Bolhuis & de Waard, 2011*):

- Elevada compactibilidad para asegurar que la masa compactada se mantendrá unida tras la aplicación de la fuerza de compresión. Pocos excipientes pueden ser comprimidos directamente sin que haya una parte de recuperación elástica.
- Buena capacidad de flujo.
- Buenas propiedades de la mezcla para evitar la segregación.
- Poca pérdida de la capacidad lubricante, es decir que el lubricante empleado no altere de forma significativa las propiedades de compactación.
- Elevado potencial de dilución, que define la cantidad de API que puede ser comprimido satisfactoriamente con una cantidad dada de diluyente con capacidad aglutinante.
- Presentar una buena estabilidad, es decir que se mantenga inalterado química y físicamente.
- Ser inertes químicamente para no acelerar el proceso de degradación del API u otros excipientes causado por el propio proceso de compresión o condiciones de almacenamiento.
- Otros requerimientos: compatibilidad con el resto de excipientes y API de la fórmula, no interaccionar con la biodisponibilidad del API, presentar una calidad constante (reproducibilidad lote a lote), relación coste-eficacia, y como efectos deseados los de promover la disgregación del comprimido y la liberación del API, entre otros.

### *3.3.1.1. Clasificación de los diluyentes con capacidad aglutinante*

A pesar de que existen diferentes posibilidades para clasificar este tipo de excipientes, la clasificación más acorde en el presente trabajo, es realizarla en función de su comportamiento físico-mecánico, el cual se fundamenta en la respuesta de las partículas al aplicar una presión de compresión (*Van der Voort Maarschalk & Bolhuis, 1999*). Esta clasificación contempla tres grupos (Figura 9):

- Materiales quebradizos o frágiles con elevada tendencia a la fragmentación: suelen fragmentarse durante la fase de reordenamiento de la compactación, la cual sucede a bajas presiones de compresión. Esto significa que los fragmentos de las partículas originales pueden distribuirse aleatoriamente en la masa compacta.
- Materiales quebradizos o frágiles con baja tendencia a la fragmentación: suelen fragmentarse después de la etapa de reordenamiento.
- Materiales dúctiles: se deforman en lugar de fragmentarse y pueden considerarse como materiales con una muy baja tendencia a la fragmentación.



**Figura 9** Reordenamiento de las partículas durante la compresión de un excipiente individualmente.

Adaptación de *Maarschalk & Bolhuis, 1999*.

### 3.3.1.2. Diluyentes con acción aglutinante empleados en compresión directa

#### Celulosa Microcristalina

La celulosa microcristalina es una celulosa purificada y parcialmente despolimerizada, que se presenta como un polvo cristalino de partículas porosas, de color blanco, inodoro e insípido. Comercialmente se encuentra disponible con diferentes tamaños de partícula y diferentes grados de humedad, lo que hace que pueda tener gran variedad de propiedades y aplicaciones.

## INTRODUCCIÓN

Al aplicar fuerzas de compresión bajas, la liberación de la tensión se produce por una fase ligeramente elástica, consecuencia de la estructura microfibrilar de sus partículas. En cambio, a mayor fuerza de compresión, se suele producir una deformación debido a un flujo plástico inespecífico, factor importante para el fenómeno de compresión. La plasticidad de la celulosa microcristalina incrementa con el aumento de fuerza de compresión ejercida, la cual va acompañada de una reducción de la viscoelasticidad (*Bolhuis & de Waard, 2011*).

### Lactosa

Los tres tipos de lactosa con monografía en *Handbook of Pharmaceutical Excipients* empleados en la elaboración de comprimidos son los siguientes:

- Lactosa anhidra: polvo o partículas cristalinas de color blanco o blanquecino. Comercialmente existen varios tipos de lactosa anhidra que contienen  $\beta$ -lactosa anhidra y  $\alpha$ -lactosa anhidra. Generalmente la lactosa anhidra contiene un 70-80 % de  $\beta$ -lactosa anhidra y un 20-30 % de  $\alpha$ -lactosa anhidra (*Rowe, Sheskey, & Quinn, 2012a*). Tanto la forma  $\alpha$  como la  $\beta$  son materiales que compactan por fragmentación.
- Lactosa monohidrato: en estado sólido, se presenta como varios isómeros dependiendo de la cristalización y de las condiciones de secado. Se trata de un polvo o partículas cristalinas de color blanco o blanquecino, inodoro y con ligero sabor dulce (*Rowe et al., 2012b*). Cuando se compara con otros diluyentes con capacidad de aglutinación empleados en compresión directa, la lactosa monohidrato presenta, relativamente, una baja capacidad de unión. Este tipo de lactosa se consolida mayoritariamente por fragmentación (*Cole et al., 1975*).
- Lactosa atomizada: polvo o partículas cristalinas de color blanco o blanquecino, inodoro y con ligero sabor dulce. Los grados existentes para compresión directa suelen estar compuestos por un 80-90 % de  $\alpha$ -lactosa monohidrato y un 10-20 % de lactosa amorfa (*Rowe et al., 2012c*). El comportamiento en la compresión cambia de quebradizo a dúctil cuando el tamaño de partícula se reduce a 45  $\mu\text{m}$  o menos (*Roberts & Rowe, 1987a*).

A pesar de las ventajas que aporta trabajar con lactosas en lo que se refiere a su comportamiento en compresión directa, actualmente se intenta evitar su inclusión en las formulaciones debido principalmente al creciente número de pacientes con intolerancia a la lactosa.

### Calcio Fosfato Dibásico Dihidrato

Polvo o sólido cristalino de color blanco, inodoro e insípido que se presenta en forma de cristales monoclinicos (Rowe et al., 2012d). Durante la compresión, este excipiente experimenta una rápida fragmentación, lo que provoca que aunque haya mayor exposición a la fuerza de compresión, no se genera un efecto adicional en su compactación (Armstrong & Palfrey, 1989).

### Manitol

Polvo cristalino o gránulos con elevada fluidez, de color blanco, inodoro e insípido. Se trata del D-manitol, que es un alcohol hexahídrico relacionado con la manosa y es isómero del sorbitol. Tiene un sabor dulce y proporciona una sensación de frescor en la boca. Muestra polimorfismo y aparece como agujas ortorrómbicas a nivel particular cuando cristaliza el alcohol (Rowe et al., 2012e). Durante la compactación, los aglomerados de este excipiente se fragmentan, mientras que las partículas primarias muestran una deformación plástica que forman una amplia superficie de unión (Tabandeh, Zolfaghari & Bagheri, 1998).

### Otros diluyentes empleados en compresión

Otros ejemplos de diluyentes con capacidad aglutinante empleados en la elaboración de comprimidos son: celulosa en polvo, almidón y derivados (almidones nativos, pregelatinizados, modificados, acetatos del almidón, maltodextrinas), sales de calcio (fosfato tricálcico, sulfato de calcio dihidratado, lactato de calcio pentahidrato, silicato de calcio), polioles (sorbitol, lactitol, xilitol, isomaltosa) y otros azúcares y oligosacáridos (sacarosa, dextrosa, maltosa, dextratos, inulina).

### **3.3.2 Disgregantes**

Los disgregantes son componentes funcionales que se incorporan a las fórmulas para promover una rápida disgregación del comprimido permitiendo así que el principio activo se disuelva con mayor velocidad. Al entrar en contacto con el agua o fluidos gástricos e intestinales, los disgregantes absorben el líquido iniciando su hinchamiento, disolución o formación de geles. Esto provoca la rotura de la estructura del comprimido, disgregándolo y generando superficies mayores para una mejor disolución del principio activo. Las principales propiedades físicas a considerar de los disgregantes son la distribución del tamaño de partícula, la velocidad de absorción del agua, el índice o velocidad de hinchamiento y la caracterización del producto resultante (si mantiene las partículas o se forma un gel)

## INTRODUCCIÓN

(USP-38 & /NF-33, 2015c). A continuación se resumen los principales aspectos relacionados con los disgregantes.

### 3.3.2.1. Tipos de disgregantes

Los disgregantes se dividen en tres grupos (Moreton, 2008):

- Disgregantes tradicionales: son aquellos que se utilizaban antes de la introducción de los superdisgregantes y suelen ser menos efectivos en una misma base de peso en comparación con estos últimos. Algunos ejemplos son los almidones nativos y modificados, el ácido algínico y resinas de intercambio iónico como la polacrilina potásica.
- Superdisgregantes: nueva generación de disgregantes con mayor eficacia utilizados a una concentración menor en la fórmula y con más posibilidades de utilizar en compresión. Los principales superdisgregantes son el almidón glicolato sódico, que fue el primero en introducirse a finales de los años 60, la croscarmelosa de sodio y la crospovidona.
- Otros excipientes presentados como alternativa a los anteriores grupos son los carbonatos inorgánicos. Otros excipientes con función disgregante, aunque generalmente mucho menos empleados que los anteriores son la celulosa microcristalina, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, los polisacáridos de soja y el xilano, entre otros.

### 3.3.2.2. Mecanismos de disgregación

En general la disgregación sucede en el estómago, aunque en ocasiones se produce en otras zonas del tracto gastro-intestinal. Los principales mecanismos de disgregación se clasifican según la naturaleza del propio disgregante. Así:

#### Disgregantes coloidales hidrofílicos

Estos disgregantes pueden actuar de diferentes formas y combinando varios de estos mecanismos (Kanig & Rudnic, 1984):

- Hinchamiento: se produce una absorción del agua que hay en su entorno. Cuando la cantidad de agua absorbida aumenta, las partículas del disgregante tienden a hincharse. No obstante, esta cantidad absorbida depende del propio material, de la estructura de sus partículas y del grado de reticulación, entre otros factores.
- Capilaridad (acción capilar o *wicking*): el agua penetra en el comprimido a través de una red capilar hidrofílica formada por el disgregante en dicho comprimido. Esta acción no es exclusiva de los disgregantes; otros componentes de la fórmula con grupos hidrofílicos pueden contribuir a la entrada del agua en la matriz, favoreciendo de esta manera la disgregación del comprimido.
- Recuperación de la energía de deformación elástica: al penetrar el agua en la matriz del comprimido, las partículas son capaces de recuperar parcialmente su forma original alterando de esta forma la estructura formada del comprimido.
- Repulsión: en presencia de agua, algunos materiales se dispersan debido a que las partículas se repelen unas con otras. Este mecanismo no suele ser uno de los principales en cuanto a la acción disgregante, pero sí suele ser un mecanismo de soporte a otros que interfieren.
- Calor de hidratación: en presencia de agua, algunos materiales generan calor (interacción exotérmica) o lo absorben (interacción endotérmica). Se cree que esta interacción generada entre el agua y el disgregante provoca un desplazamiento del aire interparticular provocando la alteración de la estructura interna del comprimido

### Carbonatos inorgánicos

Los carbonatos inorgánicos reaccionan con ácidos minerales acuosos generando dióxido de carbono, lo que resulta con una rápida disgregación en el estómago (*Ibrahim, 1996*). Sin embargo, el efecto disgregante de estas moléculas se puede ver limitado por la accesibilidad del agua y otras moléculas desde el medio hasta las partículas de disgregante.

## INTRODUCCIÓN

### 3.3.2.3. Factores susceptibles de influir en el proceso de disgregación

En relación con los comprimidos obtenidos por compresión directa, los principales factores que pueden afectar a la disgregación son:

- Factores relacionados con el proceso de elaboración del comprimido (*Gordon & Chowhan, 1990; Jiménez & Muñoz, 1993*). Los productos farmacéuticos presentan interacciones complejas entre el API, los excipientes y el propio proceso de elaboración. En este caso, el proceso de elaboración puede interferir sobre los disgregantes coloidales hidrofílicos. La intensidad del efecto que se genera se debe a la propia naturaleza del disgregante y al tipo de proceso llevado a cabo (granulación húmeda, seca, *hot melt*, molienda, etc.). En el caso de los carbonatos inorgánicos, éstos no se ven afectados por el proceso de elaboración; no obstante, la estructura del carbonato escogido suele condicionar el proceso a llevar a cabo.
- Factores relacionados con la formulación (*Rudnic, Rhodes & Welch, 1982; Sakr, Kassem & Farrag, 1973*). Es necesario estudiar la interacción entre los excipientes pertenecientes a una fórmula y el API, pero también hay que hacerlo entre los excipientes. Estas interacciones pueden ser químicas o físicas, y pueden llegar a beneficiar o perjudicar en algún aspecto del comportamiento de la formulación.
- Factores relacionados con el diluyente empleado especialmente en compresión directa (*Niazi, 2004a, 2004b*). Las interacciones entre disgregantes y diluyentes en compresión directa, suelen ser poco frecuentes, a no ser que haya una incompatibilidad obvia entre ellos (por ejemplo, un ácido y sales metálicas), No obstante, es importante que el contenido en agua sea lo suficientemente bajo en este tipo de excipientes para evitar que el disgregante inicie de forma prematura su acción en el comprimido.
- Factores relacionados con la lubricación (*Bolhuis, Smallenbroek, & Lerck, 1981; Bolhuis, van Kamp & Lerck, 1982*). Muchos de los lubricantes utilizados suelen tener carácter hidrofóbico (a excepción del estearilfumarato de sodio), lo cual puede conllevar a una ralentización de la disgregación del comprimido, y en consecuencia puede verse afectado el perfil de disolución del API.
- Factores relacionados con el envasado y acondicionamiento de los comprimidos (*Gordon, Rudraraju, & Dani, 1993*). El material empleado para acondicionar los comprimidos y la zona climática a la que vayan dirigidos, es de gran importancia ya que en función de la permeabilidad que posea este material puede permitir una mayor o menor penetración de la humedad ambiental, pudiendo provocar que el disgregante inicie su actividad en el comprimido.

### 3.3.3 Lubrificantes, deslizantes y antiadherentes

El término lubricante engloba tres funciones (*Armstrong, 2008*):

- Función deslizante: el lubricante promueve el deslizamiento entre partículas, reproduciendo el llenado en las matrices y en consecuencia, manteniendo una correcta uniformidad de peso de los comprimidos. Algunos ejemplos de excipientes deslizantes son el silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco y óxido de magnesio entre otros (*Rowe et al., 2012*).
- Función antiadherente: el lubricante previene de la adhesión a punzones, favoreciendo la correcta expulsión de los comprimidos desde la matriz. Muchos de los excipientes que tienen como función la propiamente conocida como lubricante, poseen también cierta actividad como antiadherente, a excepción del almidón y la celulosa microcristalina, que actúan únicamente como antiadherentes (*Rowe et al., 2012*).
- Función lubricante: el lubricante previene la adhesión entre los lados y caras de los comprimidos y las paredes de la matriz donde el comprimido es empujado hacia arriba cuando el punzón inferior asciende. La función lubricante propiamente dicha, es básicamente el dominio sobre la fricción que se puede generar. Algunos ejemplos de excipientes lubricantes son: estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, estearato de aluminio, estearato de calcio, gliceril behenato, ácido esteárico y polietilenglicol 4000 ó 6000, entre otros (*Rowe, et al., 2012*).

### 3.3.4 Otros excipientes

Los siguientes tipos de excipientes, se incorporan a las fórmulas de comprimidos únicamente cuando son necesarios.

#### Edulcorantes:

Los azúcares, polialcoholes y otros edulcorantes artificiales constituyen esta categoría de excipientes y se utilizan principalmente en comprimidos bucodispersables y masticables. Proporcionan un sabor agradable debido a que son solubles en agua y junto a otros agentes saborizantes permiten enmascarar el sabor de algunos principios activos, la mayoría amargos, aún a dosis bajas. Algunos ejemplos de azúcares son la sacarosa amorfa y la dextrosa, de polialcoholes el maltitol, manitol y xilitol, y de edulcorantes artificiales el acesulfamo potásico, el aspartamo y la sacarina sódica. Las principales diferencias entre ellos son la cantidad de calorías que pueden aportar y la capacidad edulcorante (*Hahm & Augsburg, 2008*).

## INTRODUCCIÓN

### Colorantes

Los principales motivos por los que se añaden colorantes a los comprimidos son permitir la identificación del producto y mejorar el control del producto durante su elaboración y durante las diferentes fases de su ciclo de vida. Los colorantes no afectan a la función ni a la calidad del producto *per se*. Sin embargo, juegan un papel importante en el cumplimiento del paciente y en su percepción respecto a la calidad, potencia e indicación (Mroz, 2009). En combinación con las formas, medidas y serigrafiados de los comprimidos, los colorantes ayudan a evitar las infracciones entre productores. En ocasiones, también se adicionan por mero sentido estético. Los colorantes pueden ser sintéticos o naturales, como el dióxido de titanio y los óxidos de hierro (origen mineral) y como la clorofila y el beta-caroteno (origen vegetal) (Reilly, 2005).

El número de colorantes permitidos para el uso farmacéutico es limitado, debido principalmente a aspectos de seguridad. Dado que las condiciones regulatorias de uso de un colorante en concreto son diferentes según la región del mundo, se debe conocer el mercado al que irá destinado el producto en sus fases de desarrollo para cumplir con la normativa vigente que aplique.

### Aromas y agentes saborizantes

Un aroma es una única entidad química o una mezcla de ellas, de origen natural o sintético que tiene la capacidad de proporcionar como respuesta un sabor o aroma cuando se administra por vía oral o se huele. El principal objetivo de estos excipientes es proveer la totalidad o una parte del sabor y aroma del producto cuando está en la boca. Suelen incorporarse en comprimidos bucodispersables y masticables para enmascarar el sabor desagradable del principio activo favoreciendo la palatabilidad de la fórmula, promoviendo de esta manera el cumplimiento terapéutico por parte del paciente. El conjunto de sabor y olor constituye el aroma y dado que los humanos pueden discernir entre 5 componentes del sabor (dulce, salado, ácido, amargo y el *umami*) e infinidad de olores, estos excipientes tratan de modificarlos, enmascararlos o potenciarlos (USP-38 & /NF-33, 2015d). Algunos ácidos orgánicos como el aspártico o el glutámico, permiten reducir el sabor amargo de algunos principios activos. Otros ejemplos de aromas y saborizantes son el mentol, la vainillina y el timol.

### 3.4 EXCIPIENTES CO-PROCESADOS

La aparición de los excipientes co-procesados se debe principalmente a la creciente apreciación del rol que desempeñan los excipientes en los comprimidos y a la mayor tendencia a su fabricación, especialmente por compresión directa, por las ventajas que aporta, tanto económicas como de proceso.

La siguiente sección describe las principales características de los excipientes co-procesados, prestando especial atención a los excipientes para compresión directa.

#### 3.4.1 Definición y antecedentes

Según la IPEC (*The International Pharmaceutical Excipients Council Europe*), un excipiente co-procesado es una combinación de dos o más excipientes establecidos, diseñado para modificar físicamente alguna de sus propiedades de una forma inalcanzable por la mezcla física simple, sin realizar cambio químico significativo. La aplicación, la forma farmacéutica para la cual se diseña y las propiedades físicas específicas, dependerán de los componentes seleccionados, así como de las proporciones de estos componentes, que podrán variar en función del rendimiento deseado (*IPEC-Americas, 2013*). La mayoría de los excipientes “clásicos” carecen de alguna de las propiedades consideradas como importantes en un excipiente ideal.

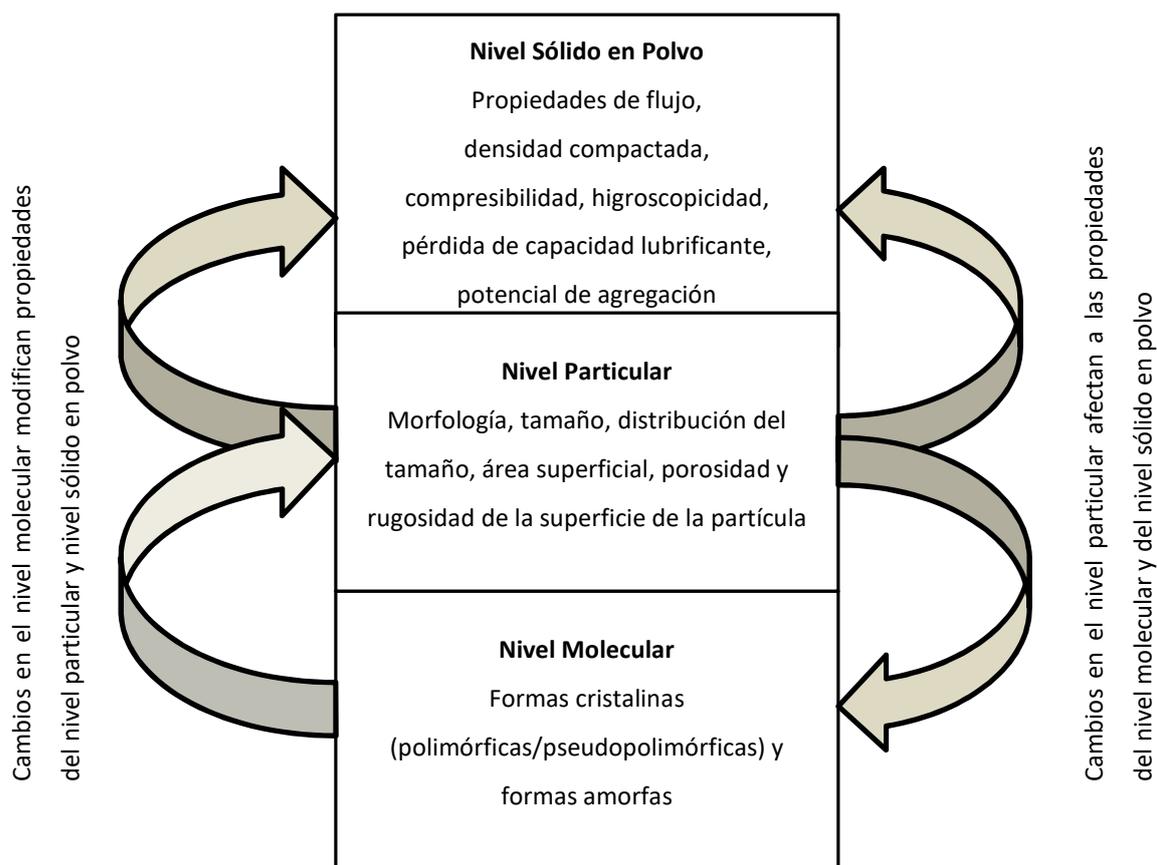
La metodología de preparación de co-procesados la inició la industria alimentaria con la finalidad de mejorar la estabilidad, humectabilidad, solubilidad y las propiedades gelificantes de algunos componentes alimentarios, como es el glucomanano y galactomanano co-procesados (*Modliszewski & Ballard, 1996*). En la industria farmacéutica, el co-procesado de excipientes se introdujo a finales de los años 80, cuando se preparó un co-procesado de celulosa microcristalina y carbonato de calcio (*Mehra, West & Wiggins, 1988*). Posteriormente, en el año 1990, se introdujo en el mercado una combinación de celulosa y lactosa, *Cellactose*<sup>®</sup> (Meggler Corp., Wasserburg, Germany), y en el año 1996 apareció un producto resultante de la combinación entre celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal formando la celulosa microcristalina silicificada (*Bolhuis & Chowhan, 1996*).

Desde la introducción del primer excipiente co-procesado en la industria farmacéutica y hasta la actualidad, han ido apareciendo otros muchos excipientes co-procesados con diferentes funcionalidades, obtenidos aplicando el concepto de *particle engineering*.

### 3.4.2 Concepto *Particle Engineering*

Las propiedades de las sustancias en estado sólido se pueden clasificar en tres niveles: molecular, particular y en polvo o granel. El nivel molecular comprende la unión entre las moléculas individualmente, incluyendo así las formas polimórficas, pseudopolimórficas y amorfas. El nivel particular engloba las propiedades individuales de la partícula, como son el tamaño de partícula y su distribución, la morfología, la rugosidad y área superficial y la porosidad. El nivel en polvo representa propiedades tales como la cohesividad, el deslizamiento, la compresibilidad y la densidad aparente. Es por ello que cualquier cambio en alguno de estos niveles repercute directamente en cualquiera de los otros niveles mencionados (*Rojas & Kumar, 2011*). Algunas de las características del polvo a granel, como la fluidez, compresibilidad, reproducibilidad de dosificación o comportamiento aerodinámico están fuertemente influenciadas por el tamaño de partícula, forma y superficie de las partículas individuales de polvo (*Littringer et al., 2013b*). Por ejemplo, las partículas de mayor tamaño y de forma esférica suelen fluir mucho mejor que las de menor tamaño, y éstas últimas suelen disolverse con mayor facilidad y permiten obtener suspensiones de viscosidad más elevada que las de mayor tamaño generalmente.

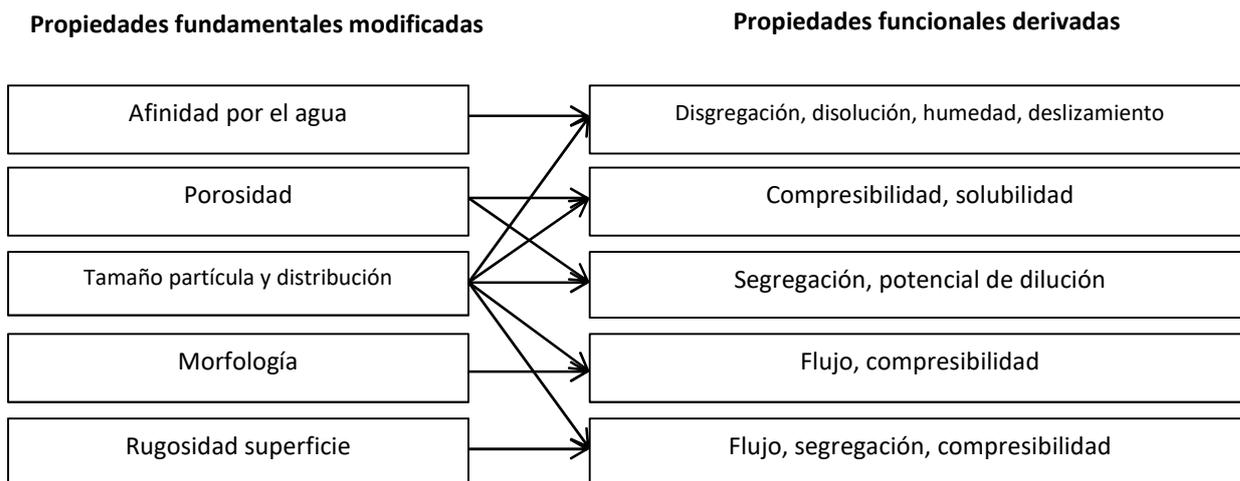
El concepto *particle engineering* se refiere a que cualquier modificación en el nivel de partícula, como la forma, el tamaño y distribución del tamaño de partícula entre otros, y también en el nivel molecular, repercute directamente en las propiedades en el nivel de polvo (*Nachaegari & Bansal, 2004*). La siguiente figura muestra esquemáticamente este hecho (Figura 10).



**Figura 10** Repercusión en los cambios entre los niveles del estado sólido (Gupta et al. 2006).

El principio fundamental y novedoso de las técnicas de co-procesado o *particle engineering*, se basa en la capacidad de alterar la funcionalidad de un excipiente determinado reteniendo las propiedades favorables que pueda presentar complementándolas con las de otro excipiente, mediante el procesado del excipiente principal y mayoritario con el de otro(s) excipiente(s) (Reimerdes, 1993). Esto permite la producción de excipientes de elevada funcionalidad, hecho muy apreciado por el galénico durante las etapas de desarrollo de un nuevo producto (Nachaevari & Bansal, 2004). Generalmente, un excipiente co-procesado presenta mejores propiedades que la mezcla física simple de estos excipientes o de ellos individualmente. La técnica de co-procesado está dirigida a abordar propiedades como el flujo, la compresibilidad, la disgregación y el desarrollo de diluyentes con función aglutinante en la compresión directa (Gupta et al., 2006).

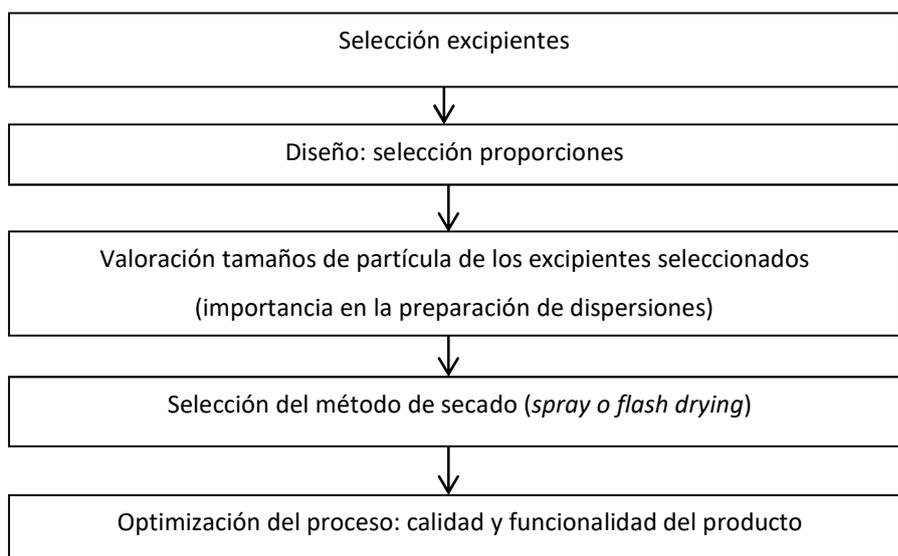
Modificando las propiedades fundamentales del polvo se pueden conseguir nuevos grados de excipientes ya existentes, dirigidos a mejorar las propiedades derivadas funcionales (Block et al., 2009; Reimerdes, 1993). Las propiedades fundamentales, como la morfología, tamaño de partícula, aspecto, área superficial, porosidad y densidad, determinan las propiedades fundamentales del excipiente, como la fluidez, la compresibilidad, la compactación, el potencial de dilución, el tiempo de disgregación y la mayor o menor capacidad lubricante. La Figura 11 muestra el efecto de las propiedades fundamentales del material sobre las propiedades derivadas.



**Figura 11** Efecto de las propiedades fundamentales de un material sobre las propiedades funcionales derivadas (Rojas, Buckner & Kumar, 2012).

### 3.4.3 Metodología en la obtención de un excipiente co-procesado

El proceso de preparación de un co-procesado incluye la incorporación de un excipiente en la estructura de la partícula de otro. La Figura 12 muestra una breve descripción de la metodología del co-procesado. El hecho de disponer de un gran número de excipientes para procesar proporciona muchas oportunidades para producir el diseño de experimentos “hechos a medida” (*tailor-made designer excipients*) atendiendo a los requerimientos específicos funcionales.



**Figura 12** Metodología obtención co-procesado (Gupta et al., 2006)

Una vez identificados los excipientes, se realiza la selección de la proporción de excipientes, la valoración del tamaño de partícula inicial, se selecciona el método de secado y se optimiza el proceso para obtener la calidad y funcionalidad del producto deseadas.

#### **3.4.4 Características y propiedades**

La técnica del co-procesado de excipientes presenta múltiples aspectos, de los que cabe destacar las siguientes características y propiedades.

##### *3.4.4.1. Ausencia de modificación química*

Los excipientes co-procesados sufren una modificación física sin presentar alteración alguna en su estructura química. Esto significa que los excipientes mantienen sus propiedades químicas individualmente, a la vez que sinérgicamente incrementan su funcionalidad. Es por ello por lo que estos excipientes también se denominan “excipientes de elevada funcionalidad”.

M.J. Tobyn realizó una comparación fisicoquímica exhaustiva entre celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicificada. Tras realizar difracción RX, resonancia magnética nuclear, espectroscopia IR y Raman, se confirmó la ausencia de modificación química y la similitud de las propiedades fisicoquímicas (Tobyn, 1998).

##### *3.4.4.2. Cambios en las propiedades físico-mecánicas*

###### Propiedades de flujo

El mayor obstáculo que puede tener el producto es el de poseer propiedades de flujo deficientes que puedan afectar a la variación en el peso durante el llenado de las matrices durante la compresión, especialmente en máquinas de comprimir de alta velocidad. Dado que en los excipientes co-procesados una partícula se incluye en la matriz de otra, la rugosidad de la superficie de la partícula se reduce, favoreciendo así las propiedades de flujo (Nada & Graf, 1998; Sherwood & Becker, 1998).

El control del tamaño de partícula y de su distribución, proporciona unas mejores propiedades de flujo de los excipientes co-procesados, reduciendo en muchas ocasiones la necesidad de incorporar deslizantes o pudiendo reducir su concentración en la formulación. El estudio comparativo de las propiedades de flujo volumétrico entre celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y la mezcla física de sus excipientes originales, demostró que aun teniendo intervalos de tamaño de partícula similares, el flujo del excipiente co-procesado era mejor que en el de la mezcla física (Allen, 1996). Otro estudio

## INTRODUCCIÓN

comparativo de las propiedades de flujo de Cellactose® y sus excipientes originales, mediante la determinación del ángulo de reposo y el Índice de Hausner, también demostró que el excipiente co-procesado presentaba mejores propiedades de flujo que no la mezcla física de sus excipientes originales, lactosa y celulosa (York, 1992).

### Compresibilidad

Los excipientes co-procesados se han utilizado mayoritariamente para la compresión directa, debido a sus características para mejorar las propiedades de flujo y la compresibilidad, conformando así un excipiente diluyente con acción aglutinante. La relación fuerza ejercida respecto la resistencia a la rotura de este tipo de excipientes en comparación con sus respectivas mezclas físicas, presenta una mejora en el perfil de compresibilidad. Algunas de las investigaciones llevadas a cabo incluyen el estudio de la compresibilidad en excipientes co-procesados como Cellactose® (Belda & Mielck, 1996), Prosolv®SMCC (Allen, 1996; Sherwood & Becker, 1998) y Ludipress®(Schmidt & Rubensdorfer, 1994).

### Potencial de dilución

El potencial de dilución es la capacidad de un excipiente para retener su funcionalidad aun estando en combinación con otro excipiente en proporciones determinadas. (Flores, Arellano & Esquivel, 2000).

### Pérdida de capacidad lubricante

En ocasiones, la técnica de co-procesado confiere una pérdida de la capacidad lubricante del excipiente co-procesado al efecto del lubricante añadido. Esto es debido a que algunos de los co-procesados están formados por una cantidad relativamente elevada de material quebradizo, como  $\alpha$ -lactosa monohidrato y una pequeña proporción de material plástico como la celulosa, la cual se fija entre o sobre las partículas del material quebradizo. El material plástico genera una matriz continua que proporciona unas buenas propiedades de unión entre partículas, y la presencia del material quebradizo proporciona cierta pérdida de capacidad al lubricante debido a la formación de unas nuevas superficies expuestas durante la compresión. (Maarschalk & Bolhuis, 1999).

### Otros beneficios

Algunos de los excipientes co-procesados presentan una funcionalidad múltiple, lo que significa un menor número de excipientes presentes en la formulación. Además, debido al diseño hecho a medida, los excipientes se pueden desarrollar reteniendo las propiedades funcionales favorables y eliminando las no deseadas. Esto puede ayudar a un desarrollo del producto en un tiempo menor.

Otros beneficios de los excipientes co-procesados son la mejora de las propiedades organolépticas, proveer a los comprimidos de mayor robustez a bajas fuerzas de compresión, reducción del coste del producto debido a la funcionalidad mejorada (*Prosolv, 2001*) y un menor número de ensayos requeridos en comparación con los excipientes individualmente (*Reimerdes, 1993*).

### **3.4.5 Excipientes co-procesados vs mezclas físicas de excipientes**

Las principales diferencias entre los excipientes co-procesados y las mezclas físicas de excipientes son las siguientes:

- Una mezcla de excipientes no presenta las características propias de excipientes co-procesados.
- Las características propias de un excipiente co-procesado deben ser demostrables sin separar los componentes individuales de éste.
- Los excipientes individuales de una mezcla física no sufren modificación en sus estados termodinámicos y físicos. En cambio, en un excipiente co-procesado, el estado termodinámico o físico puede verse modificado durante las fases de procesado.
- En las mezclas físicas sólidas, los excipientes individuales permanecen físicamente separados en el nivel particular (*unengineered particles*).

### **3.4.6 Tecnologías empleadas en el desarrollo de excipientes co-procesados**

La Tabla 4 muestra los métodos más empleados en la obtención de excipientes co-procesados (*Gohel & Jogani, 2005; IPEC-Americas, 2013*).

## INTRODUCCIÓN

**Tabla 4** Tecnologías empleadas en la obtención de excipientes co-procesados.

Método	Ventajas y limitaciones
Modificación química	El coste de este tipo de modificación es elevado, entre otros motivos porque se necesita invertir mucho tiempo. Además, se requiere de estudios toxicológicos al crear una nueva entidad química.
Granulación/Compactación	Permiten la transformación de pequeñas partículas cohesivas con un flujo pobre en partículas con buenas propiedades de flujo y de compactación. Métodos frecuentes en la obtención de excipientes co-procesados. La compactación permite su producción en continuo.
Co-molienda	Suele ser un proceso previo o posterior a otros métodos. Los cambios en el tamaño de partícula pueden conllevar a modificaciones en la compactación y en el área superficial de las partículas.
<i>Hot melt extrusion</i>	Se aplica calor y presión para fundir un polímero, y se fuerza su paso a través de un orificio en un proceso continuo. Evita la incorporación de agua.
Co-cristalización	Puede favorecer la capacidad de flujo del excipiente pero no necesariamente las propiedades de aglutinación para la compresión. Un co-cristal proviene de la síntesis química y no de una recristalización aleatoria. Requiere rigurosos controles debido a las posibles conversiones polimórficas. Esta técnica está más extendida en la industria de fabricación de API's y no tanto en la de excipientes.
Atomización	Proceso que se puede realizar en continuo y que permite controlar la morfología, el tamaño y distribución de tamaño de partícula. Gran relevancia como método de obtención de excipientes co-procesados. Es el método de elección en la experimentación de la presente tesis. Los fundamentos de esta técnica se describen en profundidad en el capítulo "Proceso de Atomización".

### 3.4.7 Ejemplos de excipientes co-procesados

La presencia de los excipientes co-procesados está ampliamente extendida en el sector farmacéutico. En Tabla 5 y Tabla 6 se muestran algunos ejemplos de este tipo de excipientes.

Tabla 5 Ejemplos de excipientes co-procesados.

Nombre comercial	Composición	Fabricante	Vía de obtención	Ventajas
Avicel® CE15	MCC (85 %) y goma guar (15%)	FMC BioPolymer, Newark, Delaware, EE. UU	Atomización	Aporta excelentes propiedades en la palatabilidad de comprimidos masticables en comparación con otros diluyentes-aglutinantes
Avicel® DG	MCC (75 %) y fosfato dicálcico (25%)	FMC BioPolymer, Newark, Delaware, EE. UU	Co-molienda, atomización	Excipiente para comprimidos obtenidos por granulación seca
Avicel® RC591, Avicel® RC581	MCC (89 %) y NaCMC (11%)	FMC BioPolymer, Newark, Delaware, EE. UU	Co-molienda, atomización	Regulación y modificación de la viscosidad, características tixotrópicas, estable a calor y congelación, estabilidad a largo plazo, estabilidad a pH 4-11
Avicel® CL611	MCC (85 %) y NaCMC (15%)	FMC BioPolymer, Newark, Delaware, EE. UU	Co-molienda, atomización	Regulación y modificación de la viscosidad, características tixotrópicas, estable a calor y congelación, estabilidad a largo terminio, estabilidad a pH 4-11
Compressol® SM	Manitol (70 %) y sorbitol (30%)	SPI Pharma, Septemes-Les Vallons, Francia	<i>Hot melt extrusion</i>	Baja higroscopicidad y humedad. Buena compactación y disgregación en comprimidos bucodispersables y masticables
Cellactose® 80	$\alpha$ -Lactosa monohidrato (75 %) y celulosa en polvo (25 %)	Meggle GmbH & Co. KG, Alemania	Atomización	Elevada compresibilidad, buena palatabilidad, mejor compresión a bajo coste
Di-Pac®	Sacarosa (97 %) y dextrina (3 %)	American Sugar Co., Nueva York, EE. UU	Co-cristalización	Compresión directa
Ludiflash®	Manitol (90 %), PVA (5 %) y crospovidona (5 %)	BASF AG, Ludwigshafen, Alemania	Granulación	Obtención de comprimidos de rápida disgregación, con baja friabilidad y correcta resistencia a la rotura. Baja higroscopicidad.

**Tabla 6** Ejemplos de excipientes co-procesados (continuación).

Nombre comercial	Composición	Fabricante	Vía de obtención	Ventajas
MicrocelLac® 100	$\alpha$ -Lactosa monohidrato (75 %) y MCC (25 %)	Meggler GmbH & Co. KG, Alemania	Atomización	En formulación, capaz de incorporar dosis elevadas de API en comprimidos pequeños con APIs con fluidez pobre
Pharmatose® DCL11, Pharmatose® DCL14,	Lactosa anhidra en forma $\beta$ y en matriz amorfa de $\alpha$ y $\beta$ (95 %) y lactitol (5 %)	DMV, Veghel, Países Bajos	Atomización	Elevada compactación, buena fluidez, baja pérdida de capacidad lubricante
Pharmatose® DCL15	Lactosa anhidra en forma de matriz no amorfa de $\alpha$ y $\beta$ (95 %) y lactitol (5 %)	DMV, Veghel, Países Bajos	Granulación en lecho fluido	Elevada compactación, buena fluidez, baja porosidad de los gránulos. Menor afectación a la humedad respecto sus homólogos atomizados
Prosolv® SMCC 50,		J. Rettenmeier &		
Prosolv® SMCC 90,	MCC (98 %) y CSD (2 %)	Sohne GmbH & Co. KG, Alemania	Atomización	Elevada compactación, fluidez intrínseca alta, buena eficiencia lubricante, buenas propiedades al mezclar, buena resistencia a la rotura de comprimidos
StarCap 1500®	Almidón de maíz (90 %) y almidón pregelatinizado (10 %)	Colorcon Inc., Harleysville, EE. UU	Atomización	Buena fluidez, genera poco polvo, buenos perfiles de disolución y disgregación independientemente del pH. Mejor deslizamiento que MCC
StarLac®	$\alpha$ -Lactosa monohidrato (85 %) y almidón de maíz (15 %)	Roquette, Lestrem, Francia	Atomización	Buena fluidez, óptima disgregación, buena resistencia a la rotura de comprimidos
SugarTab®	Sacarosa (93 %) y azúcar invertido (7 %)	J. Rettenmeier & Sohne GmbH & Co. KG, Alemania	Co-cristalización	Compresión directa, edulcorante, enmascarador de sabores.
Xylitab® 100, Xylitab® 200	Xilitol (98 %) y NaCMC (2 %)	Danisco USA, New Century, EE. UU	Granulación	Compresión directa en comprimidos masticables con sabor fresco. Compactación y fluidez aceptables

### 3.5 Consideraciones regulatorias de los excipientes farmacéuticos

La selección de los excipientes en una formulación se basa tanto en los aspectos biofarmacéuticos como en los procesos de elaboración a seguir y en la estabilidad que se pueda predecir para el producto en cuestión, así como proporcionar la seguridad adecuada para la vía de administración seleccionada. Es por ello por lo que la regulación aplicada debe proporcionar las directrices para el cumplimiento de todos estos criterios. A continuación se resumen los aspectos más relevantes en esta cuestión.

#### 3.5.1 Clasificación IPEC de los excipientes

El *International Pharmaceutical Excipient Council* clasifica los excipientes en cuatro grupos en función de la información de seguridad disponible (*IPEC, 1998*):

- Excipientes químicos nuevos: son aquellos en los que no hay precedentes de su utilización en un producto farmacéutico existente. Se considera un excipiente nuevo y debe asegurarse su seguridad pre-clínica. Para ello se sigue la *USP-NF Excipient Biological Safety Evaluation Guidelines (USP, 2015e)*.
- Excipientes químicos existentes para primer uso en humanos: en algunos casos existen datos sobre la seguridad en animales pero no en humanos. En estos casos debe justificarse la utilización de este excipiente. Existen ensayos específicos para cada tipo de vía de administración en Europa (*De Jong, 1999*) y Estados Unidos (*Steinberg et al., 1996*).
- Excipientes químicos existentes: se trata de excipientes que sí se han empleado en humanos pero en otras vías de administración, otras dosis, etc. Con lo que se requiere información adicional, ya que en ocasiones, la lista de excipientes *GRAS (Generally Recognized as Safe*, de la FDA) no recoge la utilización de dicho excipiente para una vía de administración concreta. Existen bases de datos que proporcionan información sobre estudios de excipientes en cuanto a seguridad y toxicidad como la *European and United States Paediatric Formulation Initiative (PFI)* y la *Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics (STEP) (Salunke, Giacoia & Tuleu, 2012)*.
- Modificaciones nuevas o combinaciones de excipientes existentes: esta clase de excipientes agrupa los excipientes co-procesados y no suelen requerir evaluación de seguridad (*Russell, 2004*).

### 3.5.2 Selección de los excipientes y fabricantes: calidad

La industria farmacéutica trabaja siguiendo las Normas de Correcta Fabricación vigentes o *Good Manufacturing Guidelines* (cGMP) y es el deber de la empresa asegurar que las aplica en sus procesos. El titular de la comercialización tiene la responsabilidad de asegurar la calidad de su producto, lo que incluye la calidad de las materias primas empleadas. Este hecho condujo a la publicación de las *Good Manufacturing Practise Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients* (USP, 2015f). Esta guía sigue el formato ISO 9000 y permite una mayor armonización entre las principales regiones reguladoras como Estados Unidos, Europa y Japón. La ICH Q8(R2) (*ICH Q8 (R2), 2009*) describe la identificación de los atributos críticos de los materiales para el principio activo y los excipientes. Dos de las más recientes directrices de calidad, ICH M7 e ICH Q3D (*ICH M7, 2014; ICH Q3D, 2014*), inciden sobre el impacto de los excipientes y sobre las estrategias de control de producto subsiguientes.

Existen además otros elementos relevantes relacionados con los excipientes cuando se inicia el desarrollo y la formulación. Por ejemplo, si existe un dossier o *Drug Master File* (DMF), si el excipiente a emplear se ha utilizado previamente en la vía a la cual va destinado el producto farmacéutico (*Food and Drug Administration, 2013*) y si cumple todos los requerimientos establecidos por las farmacopeas (USP, Ph.Eur y JP, *United States Pharmacopeia, European Pharmacopeia y Japanese Pharmacopeia*, respectivamente).

A pesar de la gran cantidad de datos de seguridad que apoyan la utilización de los excipientes GRAS, la información en cuanto a la solubilidad, permeabilidad y absorción y en consecuencia su efecto en la absorción, distribución, metabolismo, eliminación y toxicidad, es limitada y requiere de estudios más exhaustivos en función de cada caso aun teniendo una amplia literatura disponible (*Elder, Kuentz, & Holm, 2015*).

### 3.5.3 Directrices reguladoras de los excipientes

#### 3.5.3.1. Directrices EU recientes

En 2003, la Comisión Europea decidió revisar la directriz *Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*, la cual ofrece perspectivas útiles sobre el conocimiento normativo actual de varios excipientes claves (*EU ENTR/F2/BL D, 2003*). Más tarde, en 2011 se formó un subgrupo multidisciplinar, el *CHMP Excipients drafting group* (ExcpDG), el cual preparó documentación basada en pregunta y respuesta para los excipientes en revisión, y cuyo objetivo principal era actualizar los excipientes ya listados y los nuevos que pudieran ir apareciendo (*CPMP, 2012*).

### 3.5.3.2. Directrices FDA recientes

Según la directriz de FDA 21 CFR 210.3(b)(8), un excipiente o ingrediente inactivo es cualquier componente de la fórmula que no sea el principio activo. En 2009 se inició la *FDA's Inactive Ingredient Database (Food and Drug Administration, 2013)*, la cual proporciona información sobre excipientes presentes en productos farmacéuticos aprobados por la FDA, y que es muy utilizada en la industria para el desarrollo de productos. Cuando un excipiente aparece como parte de la composición de un producto aprobado para una vía de administración determinada, este excipiente deja de considerarse como “nuevo” y requiere una menor revisión regulatoria cuando se incluye en otros nuevos productos para esa misma vía de administración.

### 3.5.3.3. Requisitos de Farmacopea

Tanto la USP, la Ph. Eur. como la JP presentan conceptos muy similares en cuanto a sus requerimientos, ya que expresan que cada excipiente debe ser analizado basándose en un serie de ensayos y pruebas siguiendo las especificaciones de su monografía para garantizar su pureza y calidad.

La armonización de las monografías de una serie de excipientes seleccionados, así como de algunos capítulos y procedimientos generales, a partir de Ph. Eur., JP y USP ha facilitado la implantación de las iniciativas de la ICH. Este hecho se consideró fundamental para evitar pruebas innecesarias por parte de la industria entre farmacopeas regionales (Moore, 2014).

### 3.5.3.4. Directrices para nuevos excipientes y perspectivas regulatorias

La Directiva 75/318/EEC de la Unión Europea (UE) establece que los excipientes químicos nuevos deben tratarse de la misma forma que los nuevos API's. En consecuencia, existe la necesidad de crear un dossier regulatorio para los nuevos excipientes dentro de la UE, así como ampliar las evaluaciones de seguridad. En cambio, en Estados Unidos los mecanismos para la aprobación de un nuevo excipiente incluyen: listado GRAS de conformidad con 21 CFR 182, 184 and 186 (*Code of Federal Regulations*), aprobación como aditivo alimentario según 21 CFR 171 y si figura dentro de una aprobación de solicitud de nuevo fármaco (*NDA, New Drug Application*). La IPEC propuso un modelo para crear un *Excipient Master File*, que se asemejaría al *Drug Master File* de la FDA, es decir, un documento que pudiera garantizar la seguridad del excipiente y proveer de la información técnica de su elaboración a las agencias regulatorias (DeMerlis & Goldring, 2003), lo cual permitiría ver su inclusión en el *National Formulary* (NF). La no inclusión en monografías oficiales de los excipientes co-procesados es el mayor inconveniente de la utilización de estos nuevos excipientes en la industria farmacéutica.

## INTRODUCCIÓN

En el caso de los excipientes co-procesados, si hay ausencia de cambio químico durante el proceso llevado a cabo y los excipientes iniciales presentan un estatus *GRAS*, se considera que el excipiente co-procesado también mantiene esta situación. Esto reduce la realización de estudios toxicológicos adicionales exigidos para la obtención de las aprobaciones regulatorias de una nueva entidad química (*Moreton, 1996*).

El establecimiento de una mayor correlación entre los fabricantes de excipientes y el elaborador de productos farmacéuticos, permitirá favorecer el diseño de excipientes hechos a medida para el principio activo en cuestión, cumpliendo con los aspectos regulatorios requeridos, la seguridad adecuada y los rendimientos esperados de los procesos llevados a cabo.

## 4. PROCESO DE ATOMIZACIÓN

### 4.1 Introducción histórica

La primera mención al proceso de atomización se registra en el año 1865 para la mejora de la conservación de los huevos (*La Mont, 1865*), y no es hasta el año 1872 cuando Samuel Percy en su patente, describe en detalle el secado de productos por atomización (*Percy, 1872*). En 1888, Bassler definió el concepto de atomizar fluidos al entrar en contacto con una corriente de aire calefactado con el objetivo de concentrar productos como la leche y los taninos. En 1896 Trufood Ltd sugirió el concepto de pre-concentración de ciertos productos previo proceso de atomización para lograr mejorar la solubilidad de los polvos resultantes.

Al inicio del siglo XX, algunos inventores como Stauff, Gardner y McLachlan y compañías como Merrel-Soul y Douthitt Corporation, concentraron sus esfuerzos en realizar modificaciones en el diseño de los atomizadores para favorecer el proceso de atomización. Fue en la década del 1920 cuando se iniciaron las primeras aplicaciones industriales de este proceso, especialmente a partir del año 1926 cuando se describió el secado de la leche para la obtención de polvos, al mismo tiempo que se patentaba un atomizador para emulsiones y otras mezclas en forma líquida.

El elevado número de publicaciones a partir del 1930 fue una clara indicación de que el proceso de atomización se iba consolidando como un exitoso proceso de secado. Hasta ese momento, las suspensiones y soluciones contenían una baja proporción de sólidos, con bajas viscosidades y el diseño de las cámaras de secado tan sólo permitían el secado de productos no termolábiles aplicando bajas temperaturas de aire de entrada.

Fue a partir de 1935 cuando un gran número de fabricantes se dedicaron a optimizar el diseño de los atomizadores, concretamente los atomizadores rotacionales y de nebulización neumática. La mayor parte de estos fabricantes, como DMW, Gray-Jensen, Merrel-Soul, Milkal, Bowen y Niro entre otros, elaboraron sus propias patentes de los diseños de atomizadores que llevaron a cabo.

La necesidad de poder disponer de alimentos deshidratados surgió durante la Segunda Guerra Mundial, periodo durante el cual la reducción del peso de los productos para la disminución de los costes de transporte era de gran importancia (*Masters, 1991*). El resultado fue el establecimiento del proceso de atomización como un proceso económico y un proceso continuo de secado de diferentes formas líquidas a nivel industrial en varios campos.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente el proceso de atomización se ha consolidado en diversos tipos de industrias; las aplicaciones más habituales se describen en el apartado correspondiente de *Aplicaciones de la técnica de atomización*.

### **4.2 Fundamentos del proceso de atomización: definición, fases y diseños de proceso**

#### **4.2.1 Definición**

El fundamento de la técnica de atomización se basa en la transformación de soluciones, emulsiones suspensiones o dispersiones en un producto sólido mediante un proceso consistente en cuatro etapas. Generalmente, el medio de la preparación a atomizar es acuoso, aunque en determinadas ocasiones se emplean disolventes orgánicos. El líquido preparado es conducido desde el recipiente que lo contiene hasta la tobera de pulverización del atomizador donde es atomizado formando pequeñas gotas que entran rápidamente en contacto con una corriente de aire calefactado u otro tipo de gas de secado capaz de eliminar el disolvente de estas gotas, dando lugar finalmente a las partículas secas del producto atomizado. Existen diferentes tipos de atomización en función de la energía implicada (centrífuga, cinética, por presión y vibracional). Uno de los tipos más frecuentes es la atomización por nebulización neumática mediante pulverización estándar de dos fluidos, donde la corriente líquida se rompe en pequeñas gotas al entrar en contacto con un segundo fluido que generalmente es aire comprimido (*Paudel, Worku & Meeus, 2013; Sollohub & Cal, 2010*).

Las condiciones empleadas durante el proceso de atomización y las características del producto en solución, emulsión, suspensión o dispersión, son decisivos en la obtención del producto final, ya que influyen sobre una serie de parámetros críticos de la partícula como son el tamaño y la morfología. (*Paudel et al., 2013*).

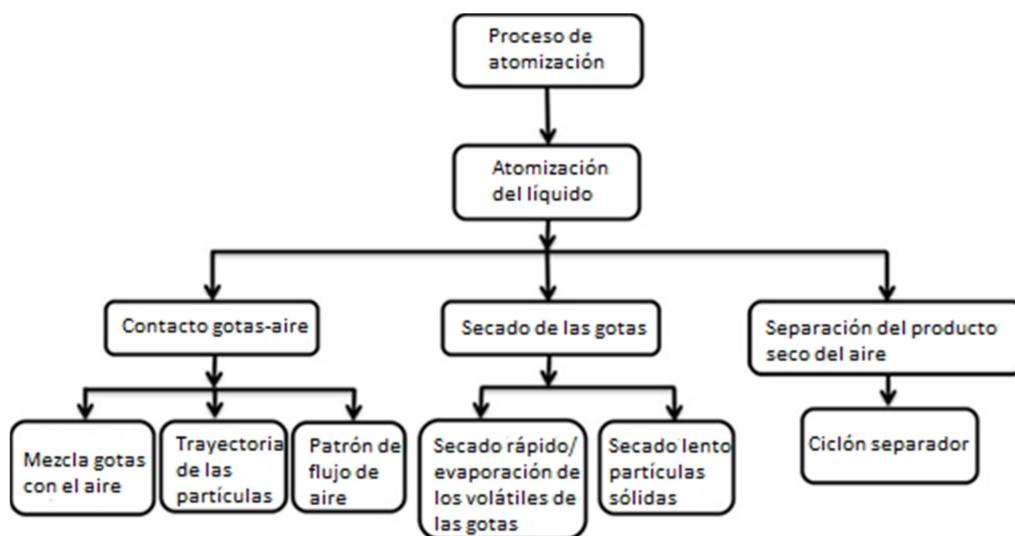
En la práctica habitual, el desarrollo de un proceso de atomización es empírico, realizando la experimentación apropiada. Los métodos tradicionales emplean diseños de experimentos o tratamientos estadísticos reiterativos con la intención de establecer relaciones entre los parámetros del proceso y las propiedades del material de partida respecto al polvo obtenido después de la atomización (*Dobry et al., 2009*).

Tanto el proceso de atomización como la formulación son partes dependientes en el proceso de obtención del producto final atomizado, ya que determinan sus características.

Es importante destacar en este punto la terminología empleada en este trabajo en cuanto a la atomización, ya que la bibliografía anglosajona consultada hace mención al método de *spray drying* y a la *atomization*. El proceso de atomización (*spray drying*) incluye las cuatro fases a continuación definidas, y la atomización o fase de atomización (*atomization*) se refiere únicamente a esa etapa dentro del proceso global de atomización.

#### 4.2.2 Fases del proceso de atomización

Las fases se llevan a cabo de forma diferente según el diseño y funcionamiento del atomizador empleado y según las propiedades físicas y químicas del líquido a atomizar, los cuales determinan las características del producto seco resultante. La homogeneidad del aerosol seguido de la atomización y de la velocidad de evaporación hace posible que la temperatura del producto seco sea considerablemente inferior a la temperatura del aire/gas que abandona la cámara de secado. Por lo tanto, el producto no se somete a elevadas temperaturas, y cuando se separa del aire/gas no muestra signos de degradación. El principio físico básico de “evaporación causa enfriamiento” es adecuado al funcionamiento de estas fases. En esencia, el proceso de atomización es una operación de secado continuo el cual combina varias fases tal como muestra la Figura 13 (Adaptación de *Masters, 1991*).



**Figura 13** Diagrama de las fases que constituyen el proceso de atomización.

## INTRODUCCIÓN

### 4.2.2.1. Atomización

La formación de las gotas y su contacto con el aire son las principales características de la atomización. En esta fase se debe crear un cono de atomización con las condiciones óptimas de evaporación para lograr un producto seco con las características deseadas. La clave para realizar un proceso de atomización exitoso es la adecuada atomización del líquido.

En función del tipo de energía implicada en el proceso existen diferentes tipos de atomizadores. La selección del tipo de atomizador dependerá de la naturaleza del líquido a atomizar y de las características requeridas del producto resultante. En general, para todos los tipos de atomizadores, cuanto más energía intervenga en el proceso, el tamaño de las gotas será más pequeño. Al incrementar la velocidad de flujo del líquido, se incrementa el tamaño de la gota formada. En general, los atomizadores suelen proporcionar gotas con un intervalo de tamaño de entre 2  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ .

La fase de atomización también depende de las propiedades del líquido a atomizar, como son la viscosidad y la tensión superficial.

Según el tipo de energía implicada, los tipos de atomizadores son:

#### Atomizador rotatorio

La energía que interviene es la energía centrífuga. El flujo del líquido es introducido centralmente en un disco rotatorio a una velocidad determinada, que por la energía centrífuga se transforma en pequeñas gotas. El diseño del disco de atomización, así como la velocidad a la que gira, son aspectos fundamentales para la obtención de una amplia variedad de tipos de cono. Los discos rotatorios presentan ventajas frente a las toberas, especialmente para producciones de escala mayor. Producen una atomización homogénea con un amplio intervalo del tamaño medio de las gotas. Variando la velocidad del disco, se puede establecer un control completo del tamaño de la gota. Este tipo de atomización no es muy recomendable a escalas de laboratorio o piloto, debido a que la velocidad a la que gira el disco provoca grandes impactos en las paredes de la cámara, la cual suele tener un tamaño pequeño en estos casos (*American Institute of Chemical Engineers, 2003; Cook & DuMont, 1991*).

### Atomizador neumático por presión

El funcionamiento de este atomizador se produce por energía por presión. En este caso, el líquido es conducido a la tobera de pulverización mediante presión. La energía por presión es convertida en energía cinética, y el líquido sale por el orificio de la tobera a elevada velocidad generando de esta manera el cono. A menor velocidad del flujo del líquido, el tamaño de las gotas formadas es más pequeño. El tamaño de partícula medio es directamente proporcional a la velocidad de flujo del líquido y la viscosidad, e inversamente proporcional a la presión. Las variables que afectan a las toberas de presión de un solo fluido son el diámetro del orificio, la turbulencia que se genera en el ciclón y la presión que se aplica.

### Atomizador neumático con pulverización de dos fluidos

La energía implicada en el proceso de atomización de este tipo de atomizador es la energía cinética. El líquido y el gas con el que entra en contacto (generalmente aire), circulan de forma separada por la tobera de pulverización. La formación de las gotas se produce en la tobera al generarse elevadas velocidades de aire, provocando que el líquido se rompa en estas gotas. El contacto del líquido con el aire calefactado se puede producir en el interior de la tobera (mezcla interna) o a la salida de la tobera a través del orificio (mezcla externa). La presión que ejerce el gas afecta al tamaño de la gota, mientras que la presión del líquido afecta al flujo de alimentación. Este tipo de atomizador suele utilizarse a menudo en laboratorio o al realizar ensayos a escala piloto, ya que supone un coste económico elevado no asumible a escalas superiores.

### Atomizador ultrasónico

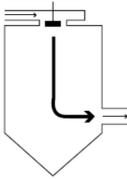
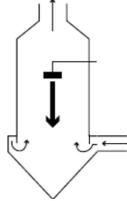
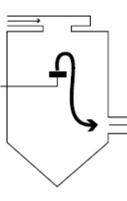
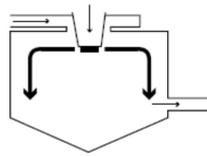
Este tipo de atomizador ha adquirido gran relevancia en los últimos años debido a que permite atomizar líquidos no-newtonianos, de elevada viscosidad, que contienen estructuras moleculares de cadena larga, etc., o líquidos que requieren valores de presión o velocidad de disco muy elevados para producir una atomización efectiva. En este caso, el líquido que circula por la tobera se ve sometido a vibraciones de alta frecuencia.

## INTRODUCCIÓN

### 4.2.2.2. Contacto de las gotas con el aire

La forma en la que las gotas generadas toman contacto con el aire caliente es un factor importante en el diseño de los atomizadores, ya que las propiedades del producto resultante seco dependerán del comportamiento de estas gotas durante el secado. Según como se produzca este contacto, la clasificación es la siguiente (Tabla 7):

**Tabla 7** Tipos de mecanismos en el contacto de las gotas con el aire. Adaptación de *Büchi Labortechnik AG, 1997*.

<i>Co-Current Flow</i>	
	El líquido es atomizado en la misma dirección que el flujo del aire caliente. Las gotas entran en contacto con el aire caliente cuando están más húmedas. El producto se somete a una evaporación repentina.
<i>Counter-Current Flow</i>	
	El líquido es atomizado en dirección opuesta al flujo de aire caliente. El aire se dirige hacia la parte superior, mientras que el producto va cayendo hacia el colector de partículas. Este método es apto únicamente para productos termoestables, ya que la humedad residual es eliminada y el producto está a elevada temperatura.
Combinado	
	Este método presenta las ventajas de los dos métodos anteriores combinados. El producto es atomizado hacia arriba y permanece en la zona más caliente durante un tiempo muy corto para eliminar la humedad residual. El producto va cayendo por gravedad a una zona donde la temperatura inferior.
Disco atomizador rotatorio	
	El líquido a atomizar entra en contacto con un disco atomizador que gira a alta velocidad formándose una fina nebulización del producto. El flujo de aire caliente entra en la misma dirección.

#### *4.2.2.3. Secado de las gotas*

En cuanto las gotas entran en contacto con el aire caliente, tiene lugar la evaporación desde la película de vapor saturado que rápidamente se sitúa en la superficie de la gota. Debido a la elevada superficie específica y a la existencia de los gradientes de temperatura y humedad, se genera una intensa transferencia de masa y calor que resulta con un secado muy eficiente. La evaporación conlleva el enfriamiento de la gota y en consecuencia a la disminución de la carga térmica.

El diseño de las cámaras de secado y el flujo del aire de secado condicionan el tiempo de residencia, de modo que la eliminación de la humedad de las gotas se completa y el producto se retira de la cámara de secado antes de que su propia temperatura se incremente debido a la temperatura del aire de caliente.

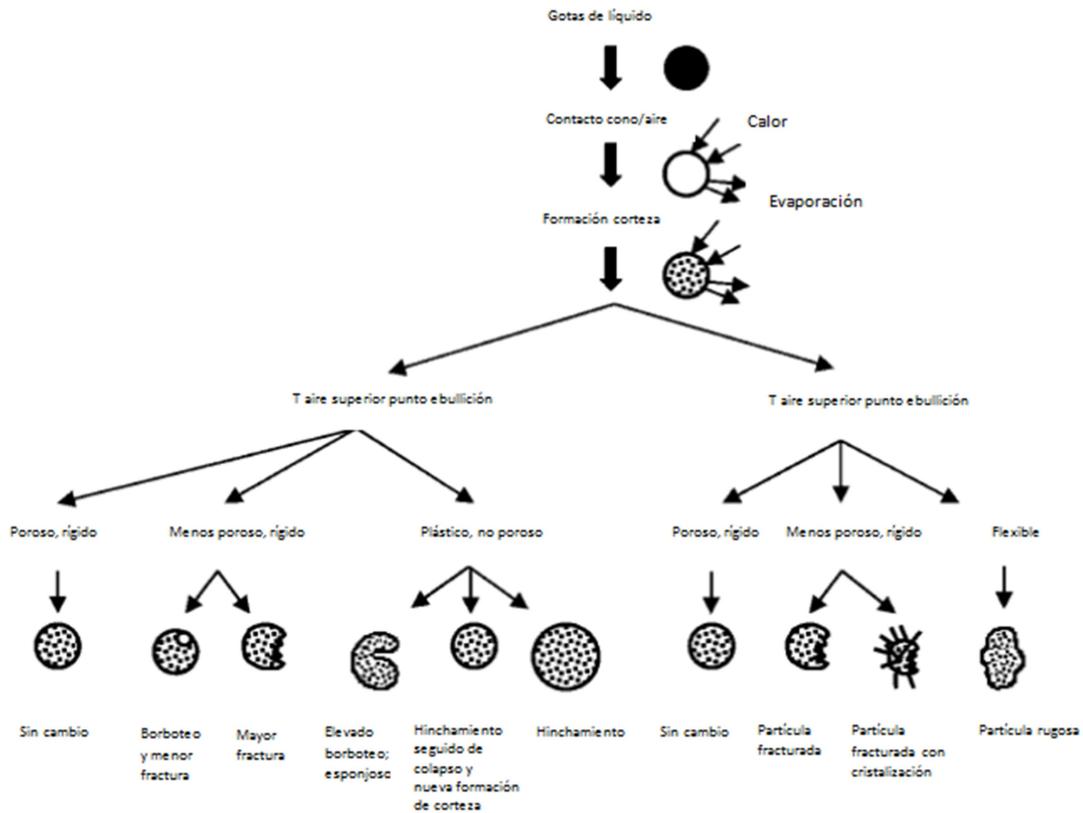
Durante la evaporación, la distribución del cono de atomización sufre cambios. Cada producto a atomizar manifiesta diferentes características de evaporación. Algunos tienden a expandirse, a colapsarse, a fracturarse o desintegrarse, provocando así la formación de partículas porosas o de forma irregular. Otros, en cambio, mantienen una forma esférica constante lo que provoca que las partículas sean más densas.

La Figura 14 muestra de forma esquemática, los tipos de superficie de las partículas secas que se obtienen según el transcurso de la etapa de secado.

#### *4.2.2.4. Separación del producto seco del aire*

La fase de separación del producto seco del aire sigue a la fase de secado, cuando el producto seco permanece suspendido en el aire. Existen dos sistemas de separación del producto del aire, uno en el que se realiza una separación primaria del producto seco en la base de la cámara de secado y otro en el que la totalidad de la recuperación del producto se realiza en el equipo de separación.

El equipo de separación más empleado es el ciclón, donde la acción de las fuerzas de inercia provoca la separación de las partículas de las paredes del ciclón. Otros equipos de separación son: precipitadores electrostáticos, filtros textiles o colectores húmedos.



**Figura 14** Morfología de las partículas atomizadas obtenidas en función del proceso de secado y de las características de los componentes (EC, 2003).

#### 4.2.3 Diseños del proceso de atomización

La forma en la que las gotas generadas entran en contacto con el aire caliente puede darse según diferentes diseños de proceso. La Tabla 8 muestra un resumen de los tipos de diseño de proceso que existen, de sus características y aplicaciones.

**Tabla 8** Tipos de diseño en el proceso de atomización.

<b>Diseño del sistema</b>	<b>Tipo gas de secado/ Líquido</b>	<b>Calentamiento</b>	<b>Aplicación</b>
Ciclo Abierto	Aire/acuoso	Directo/Indirecto	Diseño general, salida de aire a la atmosfera Desarrollado para evaporación/recuperación de disolventes, prevención de emisiones de gases y eliminación de riesgos de explosiones e inflamabilidad
Ciclo cerrado	Gas inerte/ no acuoso (disolventes orgánicos)	Indirecto (fase líquida o vapor)	
Ciclo semi-cerrado (recirculación parcial)	Aire/acuoso	Directo/Indirecto	Mejorar la eficiencia térmica
Ciclo semi-cerrado (estándar)	Aire/acuoso	Indirecto	Desarrollado para la manipulación de productos que no pueden entrar en contacto con productos de combustión y para la eliminación de emisiones atmosféricas
Ciclo semi-cerrado (Auto-inertización)	Aire con bajo contenido en O <sub>2</sub> / acuoso	Directo	Desarrollado para la manipulación de productos que pueden ser explosivos y para la eliminación de las emisiones de polvo y olores
Ciclo de dos etapas o múltiples etapas	Alguno de los diseños anteriores combinados con un lecho fluido, aglomerador o <i>flash dryer</i> que actúan en una segunda etapa		Desarrollado para mejorar las propiedades del polvo y para mejorar la eficiencia térmica

### 4.3 Variables del proceso de atomización que afectan al producto

Cada fase del proceso de atomización, así como el tipo de atomizador empleado, afectan a las propiedades del producto final en mayor o menor medida. La atomización y las propiedades del líquido a atomizar inciden en la distribución del tamaño de partícula, en la densidad aparente, el aspecto y la humedad. Los factores que influyen en la fase de secado tienen una afectación sobre la densidad aparente, aspecto, humedad, friabilidad y retención de la actividad, aroma y sabor (en el caso de la microencapsulación, por ejemplo) del producto resultante. Las técnicas empleadas en la fase de separación del producto del aire determinan el grado de obtención de polvo. Muchas de las variables operacionales de las fases de atomización y de secado proporcionan los medios para alterar las características del producto seco resultante.

De forma general, un incremento del rendimiento del aspirador suele conllevar a una temperatura del aire de salida, una humedad final del producto resultante y un rendimiento global de proceso, en general más elevados. Cuando la humedad del aire es elevada, la temperatura del aire de salida aumenta, dado que se requiere una mayor energía para eliminar esta humedad; además la humedad del producto resultante suele ser más alta y el rendimiento de proceso puede verse disminuido debido a que hay más tendencia a la adhesión entre las partículas del producto final. Un incremento de la temperatura del aire de entrada, que provoca un incremento de la temperatura del aire de salida de forma directamente proporcional, suele conllevar a la obtención de un producto final con una humedad más baja y puede incluso, aumentar el rendimiento del proceso por prevenir en cierto modo, la adhesión entre las partículas. Un incremento en la presión del aire de pulverización suele disminuir la temperatura de salida y suele disminuir el tamaño de partícula. Al incrementar el flujo del líquido a atomizar, la temperatura de salida disminuye puesto que hay mayor cantidad de solvente a evaporar, el tamaño de partícula suele aumentar porque hay mayor caudal de fluido a dispersar, y además la humedad del producto final también suele verse incrementada y el rendimiento puede verse aumentado o disminuido en función de la aplicación. La proporción de sólidos presente en el líquido a atomizar provoca un incremento de la temperatura de salida, puesto que hay menor cantidad de agua a evaporar, provocando un aumento en el tamaño de partícula. Además, el incremento de la proporción de sólidos suele proporcionar una humedad del producto final baja, ya que hay menor cantidad de agua a evaporar y en consecuencia menor presión parcial, además de conllevar a mayores rendimientos de proceso. Si en lugar de utilizar agua como vehículo para la atomización se utilizan otros disolventes tipo orgánicos, la temperatura de salida y el rendimiento de proceso se ven incrementados, y la humedad del producto final y el tamaño de partícula suelen verse reducidos. La Tabla 9 muestra a modo de resumen la influencia de los parámetros propios del proceso de atomización sobre algunas de las propiedades físicas del producto final, el rendimiento y la temperatura del aire de salida tal como aquí se ha descrito (*Büchi Labortechnik AG, 1997*).

En general, las principales variables que afectan a las propiedades físicas del producto resultante son las condiciones de atomización seleccionadas y el tipo de atomizador empleado, tal como se describe en el apartado anterior “Atomización”.

Las propiedades físicas de los productos atomizados pueden variar considerablemente dependiendo de la dirección del aire de entrada y la temperatura, el grado y uniformidad de la atomización, el contenido en sólidos del líquido y su temperatura y de la cantidad de aire que pueda contener el líquido. La optimización de estos parámetros se suelen realizar con procesos de “ensayo y error” (*American Institute of Chemical Engineers, 2003*). A continuación se describen las principales propiedades físicas que se pueden ver afectadas durante el proceso de atomización.

#### **4.3.1 Humedad**

El incremento de la temperatura de salida reduce la humedad del aire y se incrementa la capacidad de secado, lo que conlleva a una disminución de la humedad residual del producto. Para aumentar la temperatura del aire de salida se puede aumentar la temperatura del aire de entrada, pero se debe tener la certeza que no provocará degradación del producto. Alternativamente se puede reducir el flujo de entrada del líquido para incrementar la temperatura de salida, aunque esto provoca disminución de la capacidad de producción.

En ocasiones, para obtener un bajo contenido de humedad residual, el producto se seca en un segundo equipo, por ejemplo en un lecho fluido.

#### **4.3.2 Tamaño de partícula**

El tamaño de partícula del producto resultante se debe a las condiciones operacionales del atomizador (temperatura de entrada, tipos de toberas de pulverización, velocidades de los discos giratorios, etc.) y a las propiedades del líquido. En general, el tamaño de partícula se incrementa con el contenido en sólidos, viscosidad y flujo del líquido cuando se produce la atomización. La viscosidad disminuye con la temperatura e incrementa con la concentración de sólidos y con la inclusión de aditivos, lo que provoca la formación de gotas de mayor tamaño. El tamaño de estas gotas puede afectar al tamaño de las partículas del producto resultante y a otras propiedades como el contenido en humedad residual.

#### **4.3.3 Distribución del tamaño de partícula**

La distribución del tamaño de partícula afecta a la cantidad de polvo que se genera, así como a otras propiedades como la capacidad de flujo y la densidad aparente.

## INTRODUCCIÓN

En general, la distribución del tamaño de partícula depende del diseño del atomizador, de las propiedades del líquido y de la etapa de atomización. El incremento de la energía de atomización suele generar partículas con valores bajos de  $D_{V50}$ . La atomización por presión se suele utilizar cuando se precisa un intervalo estrecho en la distribución del tamaño de partícula; en cambio, para obtener una distribución más amplia, con partículas de mayor tamaño y sin dejar de ser uniforme, suele emplearse la atomización con disco rotatorio.

### 4.3.4 Morfología

Una de las principales ventajas del proceso de atomización es la obtención de partículas esféricas, hecho generalmente no observable en otros métodos de secado. Esta morfología esférica puede obtenerse a partir de soluciones o suspensiones, utilizando cualquiera de los atomizadores anteriormente descritos. Dependiendo del líquido de partida, las condiciones de atomización y de secado, se pueden obtener partículas esféricas huecas o sólidas internamente.

En general, las soluciones acuosas jabonosas, con gelatinas o con polímeros solubles en agua, suelen formar partículas esféricas huecas cuando son atomizadas, debido principalmente a la tensión superficial que se genera.

La formación de partículas esféricas sólidas, incluye la utilización de temperaturas no muy elevadas, para reducir de esta manera la velocidad de evaporación que se da en la gota.

### 4.3.5 Densidad aparente

La densidad aparente es uno de los parámetros menos críticos, en comparación con la humedad y el tamaño de partícula para la mayoría de los productos (Masters, 1991; Moyers, 1997). Cuando este parámetro es crítico para el producto resultante, se pueden realizar cambios con el objetivo de incrementarla: reduciendo el tamaño de gota, reduciendo la temperatura de entrada, aumentando el rendimiento del aire de entrada o empleando *counter-current flow* en lugar de *co-current flow*, entre otros.

Las partículas esféricas huecas tienen una densidad mucho menor que las sólidas internamente, así que se deben escoger las condiciones que favorecen la formación de las sólidas internamente cuando se requiere incrementar la densidad aparente (Duffie & Marshall, 1953).

**Tabla 9** Influencia de los parámetros de atomización sobre otros parámetros y sobre propiedades particulares.

Dependencia	Parámetro				
	Aspiración ↑	Humedad aire ↑	Temperatura de entrada ↑	Flujo aire atomización ↑	Velocidad alimentación (líquido) ↑
	↑↑				
Temperatura de salida	Menor pérdida de calor en base a la entrada total de energía	↑	↑↑↑	↓	↓↓
		Se requiere una mayor energía	Directamente proporcional	Más aire frío que requiere calentarse	Más solvente a evaporar
					↑↑↑
					↑↑
					Menos agua a evaporar
					↑↑↑
					Mayor presencia de producto
Tamaño de partícula	-	-	-	Más energía para dispersar el fluido	(↑)
					(↓)
					Menor tensión superficial
					↓
					Menos cantidad de agua evaporada, menor presión parcial
Humedad del producto final	↑↑	↑↑	↓↓	-	↑↑
	Baja presión parcial de agua evaporada	Mayor presión parcial del aire de secado	Menor humedad relativa en el aire		Más cantidad de agua provoca mayor presión particular
					↓↓↓
					La no presencia de agua produce un producto más seco
					↑
					Menos cantidad de agua evaporada, menor presión parcial
Rendimiento	↑↑	(↓)	(↑)	(↓↑)	↑
	Mejor separación en el ción	Mayor humedad del producto puede provocar su apelmazamiento	En ocasiones, un producto más seco previene el apelmazamiento	Depende de la aplicación	Partículas de mayor tamaño favorecen una mayor separación
					↑↑
					Un comportamiento no higroscópico conduce a un secado más sencillo

### 4.4 Aplicaciones del proceso de atomización

El proceso de atomización se ha consolidado en industrias como la química, en la que son destacables aplicaciones en fertilizantes y productos empleados en agricultura, colorantes y pigmentos, detergentes y tensioactivos y productos empleados en cerámica. Es notable también la presencia de productos obtenidos mediante atomización en la industria alimentaria donde se encuentran productos lácteos, derivados del huevo, extractos vegetales y carbohidratos entre otros. Además de estas aplicaciones, el método de atomización también se emplea en otras industrias como en la de celulosas y taninos, la de productos para el control ambiental, la industria electrónica, de catalizadores, y de materiales magnéticos y ópticos.

El proceso de atomización es aplicable a productos termolábiles, como la leche en polvo y otros productos alimentarios y farmacéuticos cuando el tiempo de permanencia en la zona con temperatura más alta es corto. Debido a la gran superficie específica que se genera y al reducido tamaño de las gotas, el rendimiento de la fase de secado es elevado. La distribución del tiempo de residencia de las partículas depende del comportamiento de la mezcla del líquido con el gas y de la distribución del tamaño de las gotas. Las partículas de mayor tamaño necesitan más tiempo para secarse, suelen caer más rápidamente y por lo tanto, salen más rápidamente de la cámara de secado con flujo vertical. Cuando las condiciones están ajustadas para obtener partículas de mayor tamaño, las que tienen un tamaño inferior suelen sobrecalentarse, con lo cual debe examinarse si ha habido degradación. Para encontrar las condiciones de atomización óptimas o al menos las más satisfactorias para estas variables, se debe realizar un estudio previo y posterior al proceso de atomización en cuanto a la calidad del producto (color, olor, morfología y tamaño de partícula, densidad aparente, humedad, etc.) (*American Institute of Chemical Engineers, 2003*).

No menos importante es la utilización de esta técnica en la industria farmacéutica, en la que el control de la morfología y tamaño de partícula son considerados como críticos en la obtención del producto final. A pesar de que en la industria farmacéutica el proceso de atomización se emplea frecuentemente en la obtención de microcápsulas, en el secado de productos termolábiles y en la producción de dispersiones sólidas amorfas, dos de las aplicaciones en las que los investigadores han dedicado más esfuerzos son la obtención de excipientes para formulaciones de administración pulmonar y la obtención y optimización de excipientes funcionales mediante atomización y co-atomización (*Dobry & Settell, 2009; Nandiyanto & Okuyama, 2011*).

Es especialmente notable la bibliografía disponible al tratar de estudiar formulaciones para administración pulmonar, donde el manitol y la lactosa atomizados aparecen constantemente como portadores en la obtención de polvos secos para inhalación (DPI) (*Donovan & Smyth, 2010; Guchardi, Frei, John & Kaerger, 2013; Iida et al., 2005; Kho & Hadinoto, 2013; Littringer et al., 2013; Maas et al., 2011; Pilcer, Wauthoz & Amighi, 2012; Zeng, Martin, Marriott & Pritchard, 2000; Zhou & Morton, 2012*). Aunque también se han llevado a cabo otros estudios con la misma finalidad para ofrecer diferentes alternativas, como es el caso de la trehalosa y la rafinosa (*Liao, Brown, Nazir, Quader & Martin, 2002; Ógáin, Li, Tajber, Corrigan & Healy, 2011*). Todos estos estudios inciden con especial interés sobre el tamaño y morfología de las partículas obtenidas, puesto que son de vital importancia en este tipo de vía de administración (*Littringer et al., 2013*).

Actualmente, la técnica de atomización ha adquirido gran relevancia como método de obtención de excipientes co-procesados en la industria farmacéutica, donde el principio fundamental y novedoso se basa en su capacidad de alterar la funcionalidad de un determinado excipiente reteniendo las propiedades favorables que pueda presentar y complementándolas con las de otro excipiente, mediante el procesado del excipiente principal y mayoritario con otro(s) excipiente(s) (*Katdare & Chaubal, 2006*). Hasta el momento, este método se ha empleado para obtener combinaciones de excipientes con propiedades superiores (capacidad de flujo, higroscopicidad y compactación, entre otras) a las de los productos originales o de partida y a las de las propias mezclas físicas de estos excipientes. Algunos ejemplos de productos existentes en el mercado obtenidos por atomización son Cellactose® ( $\alpha$ -lactosa monohidrato y celulosa en polvo), Microcelac® ( $\alpha$ -lactosa monohidrato y celulosa microcristalina) y Prosolv® (celulosa microcristalina y dióxido de silicio). Sin embargo, este proceso está poco extendido en el procesado de API's con excipiente(s) con la finalidad de mejorar las propiedades físicas del principio activo (*Gonissen, Verhoeven & Peeters, 2008*).



## **PARTE EXPERIMENTAL**



## **MATERIAL Y MÉTODOS**



## 5. MATERIALES

### 5.1 Excipientes empleados

Los excipientes seleccionados para el estudio de sus características reológicas y de su comportamiento después de aplicar la técnica de atomización, tanto individualmente como en mezclas binarias entre ellos fueron los siguientes.

#### 5.1.1 Excipientes solubles en agua

- Calcio lactato pentahidrato, Fagron Iberica S.A.U (Terrassa, España), Lote L10070184
- Maltosa tipo I (Advantose® 100), SPI Pharma (Septemes-Les Vallons, Francia), Lote 0I08
- Maltosa tipo II (Maltosa PH), Hayashibara Co. LTD. (Okayama, Japón), Lote 2K26
- Manitol, Fagron Iberica S.A.U (Terrassa, España), Lote 09060027

#### 5.1.2 Excipientes parcialmente solubles en agua

- Almidón pregelatinizado (Starch 1500°), Colorcon Iberica S.L (Sant Cugat, España), Lote IN521998
- Almidón de maíz, Fagron Iberica S.A.U (Terrassa, España), Lote 253309

#### 5.1.3 Excipientes prácticamente insolubles en agua

- Calcio carbonato, Fagron Iberica S.A.U (Terrassa, España), Lote 11A07-B06
- Calcio fosfato dibásico dihidrato, Sigma-Aldrich Química S.L. (Tres Cantos, Spain), Lote BCBH4136V
- Calcio fosfato tribásico, Panreac Química S.L.U. (Castellar del Vallès, Spain), Lote 367166
- Magnesio trisilicato, Sigma-Aldrich Química S.L. (Tres Cantos, Spain), Lote BCBF5005V
- Tipo celulosa en polvo: Arboce!® P290, JRS Pharma GMBH & Co. KG (Rosenberg, Alemania), Lote 7481790227

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Tipos celulosas microcristalinas:
  - Avicel® PH 101, FMC Biopolymer (Philadelphia, USA), Lote 6509C
  - Avicel® PH 102, FMC Biopolymer (Philadelphia, USA), Lote 71031C
  - Comprcel® M101, MingTai Chemical Co. LTD (Taoyuan Hsien, Taiwan), Lote C0911021S
  - Comprcel® M102, MingTai Chemical Co. LTD (Taoyuan Hsien, Taiwan), Lote C1112039S
  - Microcel® MC101, Blanver Farmoquímica LTDA. (São Paulo, Brasil), Lote 125000004
  - Microcel® MC102, Blanver Farmoquímica LTDA. (São Paulo, Brasil), Lote 125001008
  - Vivapur® 101, JRS Pharma GMBH & Co. KG (Rosenberg, Alemania), Lote 6610194625
  - Vivapur® 102, JRS Pharma GMBH & Co. KG (Rosenberg, Alemania), Lote 5610201109

Todas las soluciones y suspensiones atomizadas se han preparado en medio acuoso utilizando para ello agua purificada.

### **5.2 Vehículos utilizados en la determinación de tamaño de partícula y distribución de tamaño de partícula**

A partir de la bibliografía específica y de la monografía de cada uno de los excipientes utilizados, se seleccionan tres medios en los cuales éstos son insolubles:

- El agua utilizada se ha obtenido mediante un módulo Milli-QA10, Millipore (Francia)
- Etanol 96 %, Panreac Química S.L.U. (Castellar del Vallès, Spain), Lote 0000375452
- Waglinol® 3/9280 (triglicéridos de cadena media cáprico/caprílico), Industrial Química Lasem S.A.U (Castellgalí, España), Lote 5-16488

### **5.3 Mezcla de lubricantes para ensayos de compresión**

La preparación de las diferentes muestras para realizar los ensayos de compresión se ha realizado utilizando una mezcla de excipientes lubricantes adicionados para evitar adherencias a punzones y favorecer la lubricación (*Suñé et al, 2005*). Esta mezcla se ha preparado con los siguientes materiales:

- Aerosil 200, Fagron Iberica S.A.U (Terrassa, España), Lote L13100211-OF-189442
- Magnesio estearato, Fagron Iberica S.A.U (Terrassa, España), Lote 14F25-B02-301892
- Talco, Fagron Iberica S.A.U (Terrassa, España), Lote L04-T01-027604

## 6. INSTRUMENTAL

En la síntesis y caracterización de las micropartículas obtenidas mediante la técnica de atomización se han utilizado los siguientes equipos:

- Atomizador *Büchi Mini Spray Dryer B-290* (Büchi, Suiza)
- Deshumidificador *Büchi B-296* (Büchi, Suiza)
- Balanza analítica *Dual Range XS105* (Mettler-Toledo, Suiza)
- Balanza de precisión *Precisa 600C* (Precisa AG, Suiza)
- Agitador magnético *Agimatic-ED* (JP Selecta, España)
- Agitador mecánico *RZR-1* (Heidolph, Alemania)
- Termómetro de mercurio de laboratorio
- pHmetro *MicroPH 2000* (Crison, España)
- Viscosímetro *Brookfield CAP-2000 +* (Brookfield AMETEK, Estados Unidos)
- Mezclador de vórtice *MS2 Minishaker* (Ika, Alemania)
- Sonicador (JP Selecta, España)
- Analizador de difracción láser *Mastersizer 2000* utilizando una unidad de dispersión por vía húmeda *Hydro 2000SM* (Malvern Instruments, Reino Unido). La evaluación de los datos se ha realizado mediante el software *Mastersizer 2000 v 5.60* (Malvern, Reino Unido)
- Analizador de humedad relativa *Metrohm 890 KF Titrando* (Metrohm, Suiza) según método Karl Fischer
- Microscopio de barrido electrónico *Hitachi S-4100 FE-SEM* (Hitachi High-Technologies Europe, Alemania) y *Jeol JSM-6510* (Jeol LTD, Japón)

En la caracterización reológica, en los ensayos de compactación y compresibilidad y en la determinación de otros parámetros físicos de las muestras estudiadas, se ha utilizado el siguiente instrumental:

- Balanza *Mettler Toledo 600* (Mettler-Toledo, Suiza)
- Balanza analítica *Mettler Toledo AB-104* (Mettler-Toledo, Suiza)
- Mezclador de tubos *Heidolph* (Heidolph, Alemania)
- Bombo bicónico *Glatt* (SAR LaborTecnica, España)
- Embudo de 9,5 cm de altura de copa, 7,2 cm de diámetro de boca superior y 1,8 cm diámetro de boca inferior
- Embudo de 12,5 cm de diámetro de boca superior y 1,25 cm diámetro de boca inferior y una altura de caña del embudo de  $12,5 \pm 10$  cm
- Pie de rey digital *Mitutoyo* (Mitutoyo Corporation, Japón)
- Cronómetro *ICT* (Instrumentación Científica Técnica, España)

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Volumenómetro de *Dr. Schleuniger JV 2000* (Pharmatron, Suiza) y probetas graduadas de 250 mL, 100 mL y 25 mL
- Vibrador de tamices *Cisa* (Cisa Cedaceria Industrial SL, España)
- Tamices de luz de malla de 0,050, 0,100, 0,212, 0,355, 0,600, 1,0 mm (Cisa Cedaceria Industrial SL, España)
- Humectador en ambiente del 76 % ( $\pm 2$  %)
- Estufa a 105 °C ( $\pm 2$  %) *JP Selecta* (JP Selecta, España)
- Máquina de comprimir excéntrica *Bonals* (J. Bonals SA, España) equipada con punzones biconvexos y oblongos de 19 x 10 mm y 16 x 8 mm, y punzones planos y redondos de 10 mm
- Máquina de comprimir rotatoria *Riva Piccola* (Riva, Reino Unido) equipada con punzones planos y redondos de 10 mm
- Durómetro *Dr. Schleuniger MODEL 5Y Tablet Tester* (Pharmatron, Suiza)
- Disgregador *Dr. Schleuniger DTG 3000* (Pharmatron, Suiza)
- Friabilómetro *Dr. Schleuniger FRV 2000* (Pharmatron, Suiza)

Otras técnicas empleadas en la caracterización fisicoquímica de las muestras ensayadas, incluyen la utilización de los siguientes equipos:

- Picnómetro de helio *AccuPyc 1340* (Micromeritics Co., Estados Unidos)
- Espectrofotómetro FT-IR *Spectrum RX I* (Perkin Elmer, Estados Unidos)
- Equipo *Varian Mercury-400 MHz NMR* (Agilent Technologies, Estados Unidos) para la obtención de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$
- Calorímetro *DSC-822e* (Mettler Toledo, Estados Unidos) para el análisis térmico diferencial
- Difractor de rayos X *PANalytical X'Pert PRO MPD* (Philips Analytical, Países Bajos)

Los análisis estadísticos, así como los gráficos interactivos se han realizado utilizando el software *JMP® Statistical Discovery™* (SAS Institute Inc., Estados Unidos).

## 7. MÉTODOS

### 7.1 Obtención de micropartículas mediante técnica de atomización

Tal como se describe en el apartado *Proceso de atomización* de la sección introductoria, esta técnica ha adquirido gran importancia como método de obtención de excipientes co-procesados, entre otras múltiples aplicaciones en la industria farmacéutica, donde existe la capacidad de alterar la funcionalidad de un determinado excipiente reteniendo las propiedades favorables que pueda presentar y complementándolas con las de un segundo excipiente.

En el presente trabajo, las micropartículas estudiadas se han obtenido mediante la técnica de atomización utilizando un equipo Mini Spray Dryer B-290, con un máximo de capacidad de evaporación de 1,0 L/h de agua, conectado a un deshumidificador B-296, el cual permite definir las condiciones exactas y mantener su reproducibilidad eliminando el contenido de agua residual mediante una trampa de condensación. Este tipo de atomizador consiste básicamente en una secuencia de cuatro fases ([www.buchi.com](http://www.buchi.com)).

1.- Dispersión de la muestra líquida preparada en pequeñas gotas utilizando una boquilla de nebulización neumática. Las gotas generadas son más pequeñas cuanto mayor energía se aplica sobre la muestra líquida preparada.

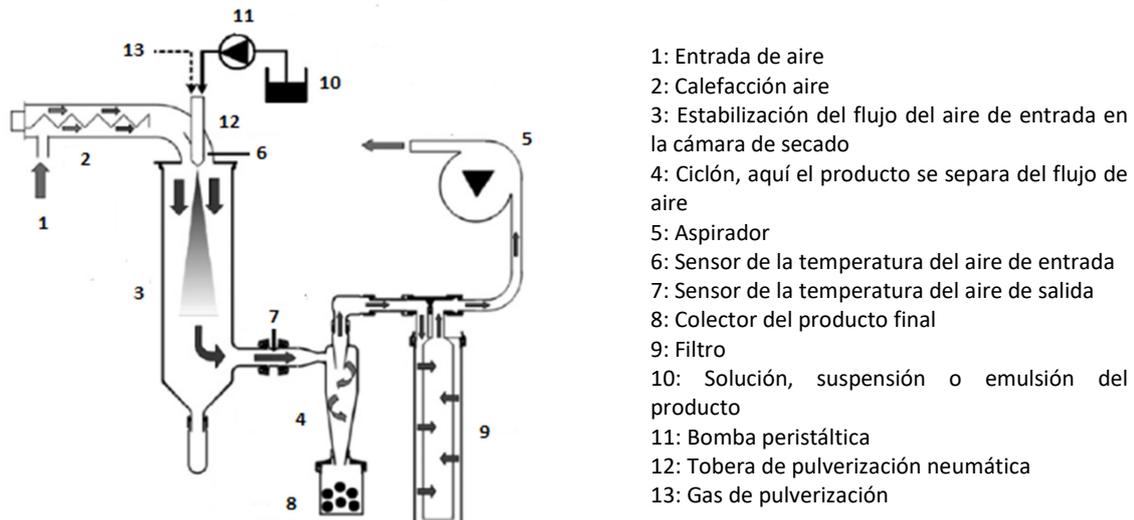
2.- Interacción de la pulverización generada con el medio desecante (aire) provocando una transferencia de calor y masa. El material es atomizado en el equipo en el mismo sentido que la corriente del aire caliente, se trata de un flujo *co-current*.

3.- En el momento en que estas gotas entran en contacto con el aire desecante calefactado, se inicia un proceso de evaporación, donde se establece rápidamente la película de vapor saturado sobre la superficie de la gota. Debido a la gran área superficial generada, así como a los gradientes formados de temperatura y humedad, se forma una intensa transferencia calorífica y de masa, provocando un proceso de secado muy eficiente. Tanto el diseño de la cámara de secado como el caudal del aire proporcionan un tiempo de residencia determinado de las pequeñas gotas en la cámara. Es en esta fase cuando se produce la eliminación de la humedad de las gotas, permitiendo que las partículas ya secas sean retiradas de la cámara antes de que la temperatura del producto pueda verse incrementada. En este caso, el diseño de este sistema es de ciclo abierto debido a que la salida del aire se dirige hacia la atmósfera.

## MATERIAL Y MÉTODOS

4.- Debido a fuerzas de inercia, se produce una separación de las partículas desde las paredes del ciclón cayendo hacia un colector de partículas hasta ser finalmente retiradas

A continuación se muestra un esquema general del proceso efectuado mediante el equipo Mini Spray Dryer B-290 (Figura 15).



**Figura 15** Diagrama esquemático del proceso de atomización en un equipo Mini Spray Dryer B-290.

Los parámetros de ajuste del equipo son la temperatura del aire de entrada, el flujo de alimentación de la solución o suspensión, el caudal de aspiración y caudal de aire de entrada y el caudal de pulverización. El resultado obtenido del proceso de atomización está muy vinculado a las propiedades del material de partida y a la combinación de todos estos parámetros de ajuste, provocando la dependencia de una serie de parámetros del producto final, como son la temperatura de salida del aire (y en consecuencia la del producto), la humedad final, el tamaño y distribución del tamaño de partícula y el rendimiento del proceso. Todos estos parámetros se han ajustado y controlado convenientemente para cada una de las muestras ensayadas.

La temperatura de entrada se refiere a la temperatura del aire desecante y calefactado. Este aire se genera tras ser conducido por la acción de un motor de aspiración bajo unas condiciones de presión hacia un termostato. La temperatura de este aire se mide previa entrada a la cámara de secado. Al regular la capacidad de aspiración, la cantidad de aire calefactado se puede incrementar o reducir. Cuando una solución, suspensión o emulsión es atomizada, el disolvente se elimina por evaporación.

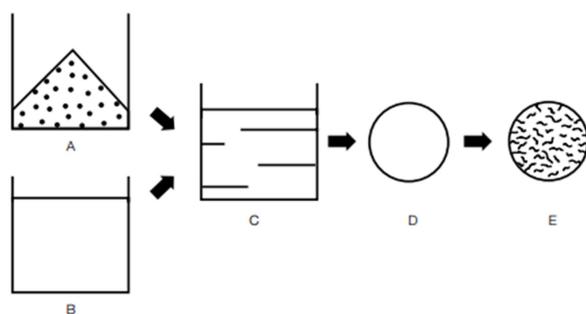
La temperatura de salida (*outlet temperatura*) es la temperatura del aire que porta las partículas sólidas justo antes de entrar en el ciclón. Se trata de la temperatura resultante del balance de masas y calorífico del cilindro y no se puede regular. Este parámetro depende de la combinación de los siguientes parámetros: temperatura de entrada, caudal de aspiración, velocidad de la bomba peristáltica de la solución o suspensión y de la concentración del material a ser atomizado. La temperatura de salida corresponde a la temperatura máxima del producto.

La bomba peristáltica conduce a la solución o suspensión hacia la tobera de pulverización. La velocidad de la bomba peristáltica afecta a la diferencia de temperatura entre las temperaturas de entrada y salida, ya que corresponde directamente a la entrada de masa. A mayor concentración, mayor es la energía requerida para realizar la evaporación de la gota y menor es la temperatura de salida. La limitación del flujo del líquido se produce cuando las partículas no están suficientemente secas y se obtiene un producto final humedecido o apelmazado o las paredes del cilindro quedan mojadas. El flujo del líquido también depende de otros factores como la viscosidad de la solución o suspensión a atomizar y del diámetro del tubo empleado. En los ensayos realizados se ha utilizado un tubo de silicona con un diámetro interno de 2,0 mm.

El caudal de pulverización es la cantidad de aire comprimido (u otro tipo de gas comprimido, como el nitrógeno) necesario para dispersar la muestra líquida preparada. El caudal de pulverización se puede ajustar entre 300 y 800 L/h en el equipo. Un rotámetro indica el rendimiento del caudal de pulverización.

### **7.1.1 Preparación de las soluciones y suspensiones a atomizar mediante técnica de atomización**

Los ensayos efectuados han consistido en la atomización de soluciones y suspensiones, lo cual conlleva en la mayoría de las ocasiones a una micronización o a un cambio estructural. Una de las principales ventajas de la micronización es la obtención generalmente, de un tamaño de partícula muy regular. La siguiente figura (Figura 16) muestra un diagrama representativo del proceso de micronización o modificación estructural.



El producto sólido (A) se disuelve o se dispersa en un disolvente (en este estudio, agua purificada) (B). La solución o suspensión elaborada (C) se dispersa en pequeñas gotas (D). El disolvente se evapora formando el producto final (E), siendo un polvo fino amorfo o cristalino.

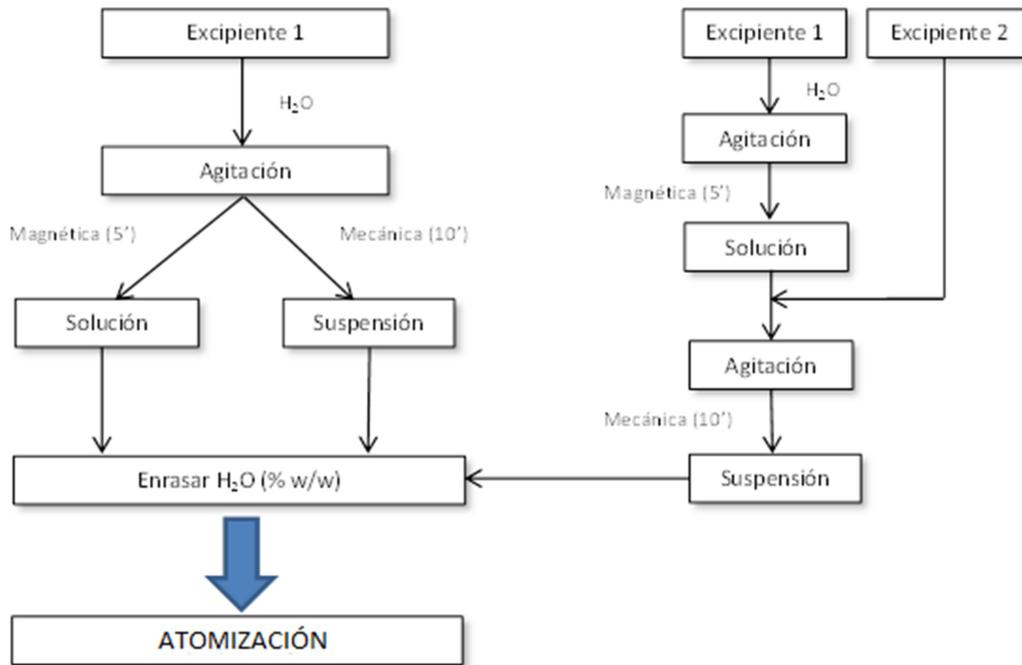
**Figura 16** Diagrama representativo del proceso de micronización o modificación estructural.

Todas las suspensiones y soluciones de los excipientes seleccionados atomizados se han preparado utilizando agua purificada como vehículo, aplicando agitación hasta la total solubilización o hasta presentar una correcta homogeneización de la suspensión. Debido a la diferencia en la solubilidad en agua de los excipientes (*European Pharmacopeia, 2014b; Rowe et al., 2012*), éstos se agruparon en tres categorías (Tabla 10):

**Tabla 10** Categorías de los excipientes estudiados en función de su solubilidad en agua.

Solubilidad en agua	Excipientes empleados
Totalmente solubles en agua	Calcio lactato pentahidrato, maltosa tipo I, maltosa tipo II y manitol
Parcialmente solubles en agua	Almidón de maíz y almidón pregelatinizado
Prácticamente insolubles en agua	Calcio carbonato, calcio fosfato dibásico dihidrato, calcio fosfato tribásico, magnesio trisilicato y el conjunto de celulosas microcristalinas (Vivapur® 101, Vivapur® 102, Avicel® 101, Avicel® 102, Comprecel® M101, Comprecel® M102, Microcel® MC101, Microcel® MC102) y celulosa en polvo (Arbocel® P290).

La siguiente imagen muestra un esquema del método de preparación de las soluciones y suspensiones llevado a cabo (Figura 17).



**Figura 17** Diagrama esquemático de la preparativa de soluciones y suspensiones con uno o dos excipientes a atomizar.

Las soluciones preparadas están formadas por un único excipiente totalmente soluble en agua. Tras realizar la pesada correspondiente, se adiciona agua y se aplica agitación magnética (Agimatic-ED) durante 5 minutos. Durante este tiempo el excipiente ya se ha solubilizado y se procede al enrase peso/peso (w/w) con agua purificada hasta un total de 200 gramos de solución.

En cambio, la preparación de las suspensiones se ha realizado de dos formas en función de si éstas contienen un único excipiente de naturaleza parcialmente soluble o prácticamente insoluble en agua, o si contienen dos excipientes, uno de ellos totalmente soluble y el otro parcialmente soluble en agua o prácticamente insoluble en agua. Durante el proceso de pulverización las suspensiones se someten a agitación continua.

1.- Las suspensiones con un único excipiente se han preparado pesando, en primer lugar, la cantidad adecuada del excipiente en cuestión. A continuación, este sólido se adiciona al vaso de precipitados que contiene el agua y se aplica agitación mecánica con agitador RZR-1 con varilla de hélice durante 10 minutos, manteniendo un intenso vórtice. Finalmente se enrasa a peso con agua purificada (w/w) hasta un total de 200 gramos de suspensión.

2.- Para la obtención de las suspensiones con dos excipientes se ha procedido de la siguiente manera. El excipiente totalmente soluble en agua para cada caso, se ha solubilizado en agua purificada tal como se ha descrito anteriormente (agitación magnética durante 5 minutos), y se ha incorporado el excipiente

## MATERIAL Y MÉTODOS

parcialmente soluble en agua o prácticamente insoluble en agua según el ensayo realizado, aplicando las mismas condiciones que en el punto anterior (agitación mecánica durante 10 minutos). Finalmente se enrasa a 200 gramos con agua purificada.

El contenido en sólidos de cada una de las soluciones y suspensiones atomizadas aparece en la sección de resultados experimentales.

### Controles de las soluciones y suspensiones

- Aspecto, mediante observación visual.
- Control de la viscosidad utilizando un viscosímetro Brookfield CAP-2000 +, a una temperatura de 25 °C, con un *spindle* 04 y a una velocidad de 500 rpm. *Hold time* y *run time* de 10 segundos. Las determinaciones se han realizado por triplicado.
- Control de la temperatura: 20-25 °C.

Los procesos de atomización de las muestras ensayadas, así como su elaboración y la realización de los controles se han efectuado en los laboratorios pertenecientes a la Unidad de Tecnología Farmacéutica del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Físicoquímica y en el Servicio de Desarrollo del Medicamento (SDM) de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona.

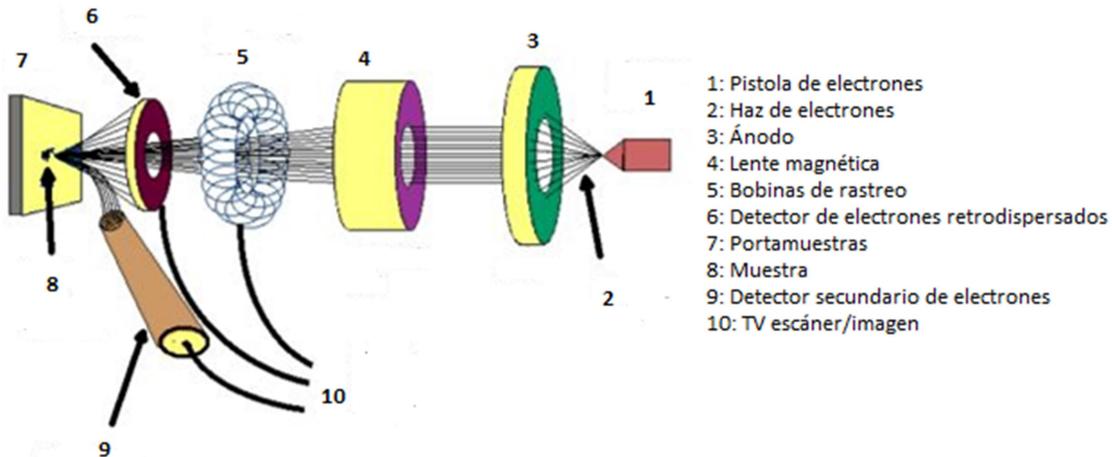
## 7.1.2 Caracterización de las micropartículas

### 7.1.2.1. Análisis morfológico mediante microscopía electrónica de barrido (SEM, Scanning Electron Microscopy)

La microscopía de barrido electrónico (SEM) permite visualizar los electrones que son reflejados de una muestra. Estas imágenes son muy útiles en el estudio de la superficie morfológica o para medir tamaños de partículas. Las imágenes generadas se producen por la detección de los electrones secundarios que son emitidos desde la superficie debido a la excitación creada por el haz de los electrones primarios. Dos de las principales ventajas que tiene esta técnica respecto a la microscopía convencional son la mayor magnificación y una mejor profundidad del campo. A mayor magnificación, se hacen más evidentes los detalles y una mayor profundidad del campo permite el análisis de las muestras con mayor facilidad.

El fundamento de esta técnica reside en un disparo muy fino de electrones de energía determinada sobre una muestra, de manera que tiene lugar un barrido de toda la superficie, tanto del eje x como del

eje y. La muestra debe permitir la libre circulación de electrones; de forma habitual esto no se produce. Es por ello por lo que debe recubrirse con una capa conductora de grosor adecuado y ponerla en una cámara en la cual se ha realizado el vacío. La imagen se construye a partir del patrón de barrido formado por los electrones retrodispersados que son captados por los detectores del equipo (McMahon, 2007). La Figura 18 muestra esquemáticamente la estructura interna de un microscopio de barrido electrónico.



**Figura 18** Diagrama esquemático de un microscopio de barrido electrónico (SEM) (Herres, 2015).

La preparación de las muestras para la obtención de imágenes a través de microscopía electrónica de barrido se ha realizado colocando una fina capa del polvo en cuestión sobre una cinta circular de doble cara, la cual se adhiere sobre un portamuestras; el posible exceso de muestra se retira cuidadosamente con una pistola de aire comprimido. A continuación, se realiza un recubrimiento con un material conductor en un equipo Polaron ES100 (Polaron Instruments), concretamente con carbono (C), en atmósfera inerte de Argón (Ar). Este recubrimiento permite que las muestras sean conductoras y que estén preparadas para ser visualizadas por SEM. Los equipos empleados han sido Hitachi S-4100 FE-SEM y Jeol JSM-6510, aplicando un flujo de electrones correspondiente a una energía de entre 1-15 kV en función de cada una de las muestras estudiadas.

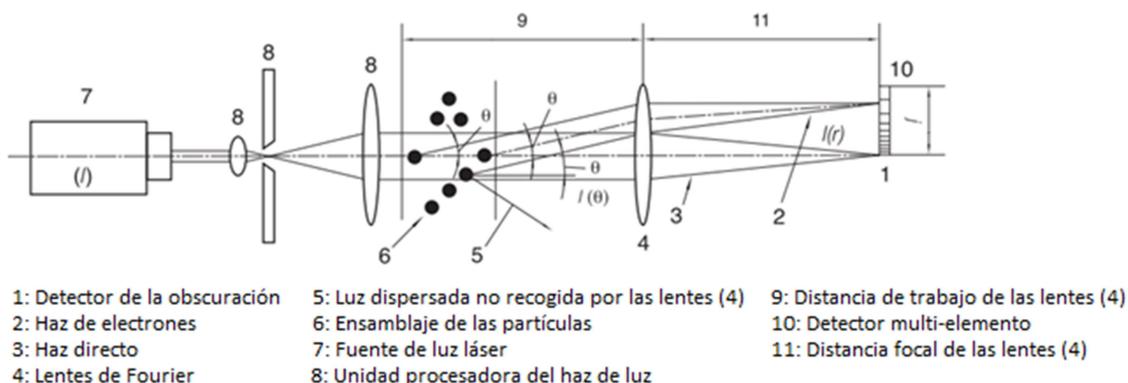
Estos análisis se han efectuado en los Centros Científicos y Tecnológicos de la Universidad de Barcelona, en la sección de Microscopía electrónica de Barrido (SEM).

#### 7.1.2.2. *Tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula por difracción láser (SLD, Static Light Scattering)*

La determinación y el control del tamaño de partícula es un requisito fundamental en los campos de análisis y formulación farmacéuticos. La definición más simple del tamaño de partícula está basada en una esfera, la cual posee un único diámetro. En la realidad, la mayoría de las partículas no están

## MATERIAL Y MÉTODOS

representadas por este modelo ya que existen numerosas morfologías, lo que conlleva a diferentes geometrías. En consecuencia se han desarrollado varios “diámetros equivalentes” para relacionar este tipo de partículas en función de su diámetro, área superficial o volumen. Así pues, los equipos que permiten la determinación del tamaño de partícula, proporcionan resultados a partir de una distribución de partículas tridimensionales que no son idealmente esféricas. Al describir el diámetro medio de una muestra, se pueden utilizar fundamentalmente tres parámetros: la media, la mediana y el modo. La media es la suma de todos los diámetros en relación al número total de partículas; la mediana es el valor por encima y por debajo sobre el cual se encuentran el 50 % de las partículas; el modo representa el valor de tamaño encontrado más habitual en dicha distribución. En una distribución perfectamente simétrica, estos tres valores son el mismo. A pesar de que son numerosos los expertos en el campo de la determinación del tamaño de partícula que opinan que un solo valor no puede describir la distribución real del tamaño de partícula de una muestra, el  $D_{v,50}$  es uno de los parámetros más empleados y que resulta de mayor sencillez a la hora de dar un solo valor, puesto que indica que es el diámetro de volumen medio, donde el 50 % de la distribución está por debajo del resultado obtenido y el otro 50 % por encima de él (Randall, 1995). No obstante, el presente estudio considera también el porcentaje del volumen de las partículas que se encuentran por debajo del valor indicado ( $D_{v,10}$ ,  $D_{v,50}$ ,  $D_{v,90}$ ) y el *span*, que es una de las formas más comunes de expresar la amplitud de la distribución del tamaño de partícula; cuanto más se aproxime su valor a 1, más estrecha es la distribución del tamaño de partícula. Uno de los métodos más empleados en la determinación del tamaño de partícula es la difracción láser, la cual está basada en el fenómeno que las partículas dispersan la luz en todas las direcciones con una intensidad óptica que es dependiente del tamaño de partícula. A partir del tratamiento matemático aplicado a los ángulos de difracción generados, cuando la muestra se expone al haz de luz láser, se produce la distribución de los tamaños de partícula. Un equipo de difracción láser típico consiste en un haz de luz láser, un dispositivo de dispersión de partículas, un detector para medir la dispersión de la luz y un sistema informático capaz de controlar el propio equipo y para realizar los cálculos de la distribución del tamaño de partícula. La siguiente imagen (Figura 19) muestra de forma esquemática el funcionamiento de un equipo de difracción láser.



**Figura 19** Ejemplo de funcionamiento de un equipo de difracción láser (European Pharmacopeia, 2014c).

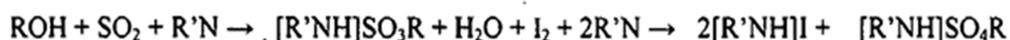
Para el análisis del tamaño de partícula de los productos estudiados en este trabajo, se ha utilizado un equipo Mastersizer 2000 acoplado a una unidad de dispersión por vía húmeda Hydro 2000SM, a una velocidad de agitación de entre 1500 y 2500 rpm en función de la muestra en estudio. Este módulo de dispersión por vía húmeda requiere la utilización de un medio líquido para poder dispersar la muestra. La humectación de las superficies de las partículas por las moléculas dispersantes disminuyen la energía superficial, reduciendo de esta manera las fuerzas de atracción entre las partículas que están en contacto. Esto permite que se separen y puedan formar parte de la suspensión. Para esto, se ha seguido la monografía 2.9.31 Farmacopea Europea (*European Pharmacopeia, 2014c*).

Según la naturaleza del producto en estudio se han empleado tres medios de dispersión: agua purificada (índice de refracción 1,330), para sólidos prácticamente insolubles en agua; etanol (índice de refracción 1,360), para muestras parcialmente solubles en agua; y triglicéridos de cadena media (índice de refracción 1,445) para sólidos totalmente solubles en agua. Para ello, se ha pesado una cantidad aproximada de 200 mg de muestra en un vial de 20 mL de cada uno de los productos en estudio, se ha adicionado un volumen de aproximadamente 8 mL de su correspondiente medio y con la ayuda de un mezclador de vórtice MS2 Mini Shaker operando a una velocidad de 1000 rpm durante 1 minuto se ha formado la dispersión. Esta dispersión se va incorporando a la unidad Hydro 2000SM que contiene el mismo medio de dispersión, hasta que se alcanza un porcentaje de obscuración adecuado. Con el objetivo de garantizar la correcta dispersión de aquellas partículas de materiales muy finos que tienden a aglomerarse, se ha empleado un sonicador P-Selecta durante 20 segundos en alguna ocasión. Todas las muestras se han analizado por triplicado; los valores mostrados posteriormente como resultados son la representación de estas tres lecturas efectuadas.

Estos análisis se han realizado en los laboratorios pertenecientes a la Unidad de Tecnología Farmacéutica del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Físicoquímica de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona.

### 7.1.2.3. Contenido en agua por Titración Karl Fischer

El método de Karl Fischer es un método analítico ampliamente utilizado para la cuantificación del contenido en agua de gran variedad de productos. El principio fundamental se basa en la reacción de Bunsen entre el yodo y el dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>) en un medio acuoso. Karl Fischer descubrió que a través de esta reacción se podía determinar la cantidad de agua en un sistema no acuoso el cual contuviera un exceso de dióxido de azufre. Para ello empleó un alcohol primario como disolvente (metanol) y una base como agente regulador (piridina).



## MATERIAL Y MÉTODOS

El alcohol reacciona con el SO<sub>2</sub> y la base formando una sal de alquilsulfito, la cual es posteriormente oxidada con el yodo a sal de alquilsulfato. Esta reacción de oxidación consume agua; y yodo y agua se consumen en una relación 1:1 durante este proceso. Cuando la totalidad de agua es consumida, el exceso de yodo se detecta con un electrodo indicador de la titración. La cantidad de agua en la muestra se calcula en función de la cantidad de yodo en el reactivo Karl Fischer de titración y la cantidad de reactivo Karl Fischer consumido durante la reacción (*www.mt.com*).

El contenido de humedad residual en las micropartículas obtenidas por atomización se ha determinado a través de titración Karl Fischer con metanol seco utilizando un equipo Metrohm 890 KF Titrand. La masa de las muestras a analizar ha sido de entre 100 mg y 200 mg, utilizando Aquametric Composite 5RV (Panreac) como reactivo de titración. Todas las determinaciones del contenido de humedad se han realizado por duplicado.

Estas determinaciones se han realizado en las instalaciones del Servicio de Desarrollo del Medicamento (SDM) de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona.

### 7.1.2.4. Determinación de los parámetros de proceso: Rendimiento, Eficiencia de Secado y Velocidad de Atomización

En este estudio se han calculado los siguientes parámetros como indicadores del proceso de atomización: rendimiento, eficiencia de secado y velocidad de atomización (*Gu, Linehan, & Tseng, 2015*). El rendimiento es la relación entre el peso del producto seco obtenido y la cantidad de sólido contenido en las soluciones o suspensiones a atomizar. La eficiencia de secado se refiere a la cantidad de polvo generado por unidad de tiempo. La velocidad de atomización se calcula como la cantidad de solución o suspensión atomizada por unidad de tiempo. La determinación de los valores de estos parámetros de proceso se realiza utilizando las siguientes fórmulas:

$$\% \text{ Rendimiento} = \frac{\text{Peso del producto seco obtenido}}{\text{Peso teórico del producto seco a obtener}} \times 100$$

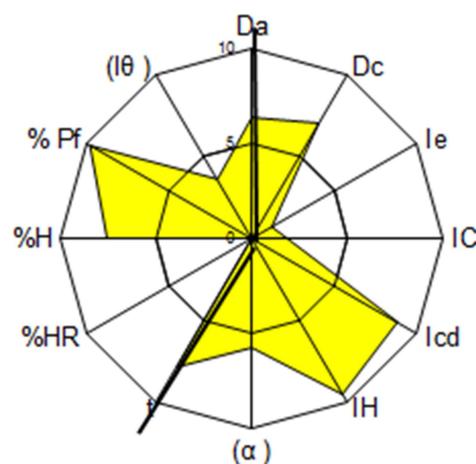
$$\text{Eficiencia de secado (g/h)} = \frac{\text{Cantidad de sólido atomizado}}{\text{Tiempo de atomización}}$$

$$\text{Velocidad de atomización (g/h)} = \frac{\text{Cantidad de líquido atomizado}}{\text{Tiempo de atomización}}$$

## 7.2 Estudio de los parámetros reológicos: aplicación metodología SeDeM

Mediante la Metodología SeDeM (Pérez et al., 2006; Suñé et al., 2008, 2011, 2005; Suñé-Negre et al., 2014) se pretende determinar una serie de parámetros fundamentales en el estudio del comportamiento reológico de sustancias pulverulentas respecto a su aptitud para posterior compresión directa. A continuación se describe la metodología llevada a cabo para la determinación de los parámetros de estudio siguiendo la literatura mencionada.

Los 12 parámetros de estudio según metodología SeDeM para la caracterización de los excipientes iniciales son: densidad aparente sin compactar (Da), densidad aparente compactada (Dc), Índice de esponjosidad (Ie), Índice de Carr (IC %), Índice de cohesividad (Icd), Índice de Hausner (IH), ángulo de reposo ( $\alpha$ ), tiempo de deslizamiento (t), humedad relativa (% HR), higroscopicidad (% H), proporción de partículas finas (% Pf) e Índice de homogeneidad (I $\theta$ ). A partir de los valores experimentales obtenidos, se aplican una serie de conversiones para trasladar estos resultados experimentales a un valor de 0 a 10, los cuales se denominan radios y que son los que se representan posteriormente en un polígono regular inscrito en una circunferencia. Los parámetros están agrupados en cinco incidencias: dimensiones (incluye Da y Dc), compresibilidad (incluye Ie, IC % e Icd), fluidez/deslizamiento (comprende IH,  $\alpha$  y t), lubricación/estabilidad (incluye % HR e % H) y finalmente lubricación/dosificación (comprende % Pf e I $\theta$ ). Todas ellas se expresan como media de los radios experimentales también en una escala del 0 al 10. Para poder sintetizar mejor los resultados, se expresan tres índices adicionales: Índice Paramétrico (IP) (límite de aceptabilidad=0,5), Índice de Perfil Paramétrico (IPP) (límite de aceptabilidad=5) e Índice de Buena Compresión (IGC) (límite de aceptabilidad=5). La siguiente imagen (Figura 20) muestra un ejemplo del diagrama SeDeM obtenido de uno de los excipientes estudiados en el presente trabajo.



**Figura 20** Ejemplo de diagrama SeDeM (calcio lactato pentahidrato) (Sarrate et al., 2015).

### 7.2.1 Dimensiones: Densidad Aparente Compactada y Sin Compactar

Para este ensayo se sigue método descrito en el apartado 2.9.34 de la Farmacopea Europea (*European Pharmacopeia, 2014d*). Se introduce una cantidad conocida del excipiente en una probeta graduada (250 mL, 100 mL ó 25 mL), se lee el volumen aparente sin compactar y se determina la densidad aparente sin compactar ( $D_a$ ). Mediante el volumenómetro de asentamiento, se efectúan 10, 500 y 1250 golpes leyendo el volumen ( $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$ ) para cada una de las series. Si la diferencia entre  $V_{500}$  y  $V_{1250}$  es superior a 2 mL, se efectúan 1250 golpes más. Finalizado el ensayo, se determina la densidad aparente compactada ( $D_c$ ) con el volumen observado después de la compactación.

### 7.2.2 Compresibilidad: Índice de Esponjosidad, Índice de Compresibilidad o de Carr e Índice de Cohesividad

El índice de esponjosidad ( $I_e$ ) puede definirse como la porosidad intraparticular de los polvos y se calcula mediante la siguiente fórmula matemática, donde  $D_c$  es la densidad aparente compactada y  $D_a$  es la densidad aparente sin compactar.

$$I_e = \frac{(D_c - D_a)}{(D_c \times D_a)}$$

De igual manera, el índice de compresibilidad o de Carr (IC %) también se calcula a partir de las densidades aparente sin compactar ( $D_a$ ) y compactada ( $D_c$ ):

$$IC = \frac{(D_c - D_a)}{D_c} \times 100$$

El índice de cohesividad ( $I_{cd}$ ) se determina comprimiendo directamente el producto a ensayar, siendo aconsejable para ello la utilización de una máquina de comprimir excéntrica con punzones biconvexos y oblongos de dimensiones 19 x 10 mm. El polvo se mezcla durante 5 minutos con una mezcla de lubricantes estandarizada, previa tamización con tamiz de luz de malla de 600  $\mu\text{m}$ , para evitar posible abrasión, compuesta por un 2,36 % de talco, un 0,14 % de Aerosil 200 y un 1,00 % de magnesio estearato. Aplicando la máxima fuerza de compresión posible, la finalidad es la obtención de 5 comprimidos de 1 gramo de peso, idealmente. Se determina el peso y valor de resistencia a la rotura expresado en Newtons de cada uno de ellos.

### 7.2.3 Fluidez/Deslizamiento: Índice de Hausner, Ángulo de Reposo y Deslizamiento

El índice de Hausner (IH) se calcula a partir de los valores experimentales obtenidos en los ensayos de determinación de densidades aparente compactada y sin compactar:

$$IH = \frac{D_c}{D_a}$$

El ángulo de reposo ( $\alpha$ ) se determina midiendo el cono que se forma del producto en estudio cuando este cae sobre una superficie plana desde un embudo de dimensiones definidas: 9,5 cm de altura de copa, 7,2 cm de diámetro de la boca superior y 1,8 cm de diámetro de la boca inferior, con un soporte a 7 cm de la superficie donde cae el polvo. Este ensayo se realiza llenando el embudo hasta enrasar con el polvo y dejándolo caer sobre la superficie plana. Cuando el contenido se ha vaciado, se miden los cuatro radios formados de la circunferencia base, calculando su valor medio ( $r$ ) y midiendo también la altura del cono formado ( $h$ ). El ensayo se realiza por duplicado. Con estos datos se calcula la tangente del ángulo ( $\text{tg}(\alpha)$ ) de la base del cono:

$$\text{tg}(\alpha) = h/r$$

El ensayo de deslizamiento tiene como objetivo la determinación de la capacidad de las partículas del sólido de fluir verticalmente bajo una serie de condiciones fijadas.

Se sigue método descrito en el apartado 2.9.16 Farmacopea Europea (*European Pharmacopeia, 2014e*).

El ensayo se lleva a cabo mediante un embudo de medidas definidas en el cual se introducen 100 gramos aproximadamente del producto en estudio y se deja fluir por el orificio inferior midiendo el tiempo requerido para esta acción. El ensayo se realiza por triplicado.

### 7.2.4 Lubrificación/Estabilidad: Humedad Relativa e Higroscopicidad

La humedad relativa se determina aplicando el ensayo de pérdida de masa por desecación según método descrito en el apartado 2.2.32 de Farmacopea Europea (*European Pharmacopeia, 2014f*), efectuando la desecación en estufa  $105\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta peso constante.

Para la higroscopicidad se determina el aumento de peso de la muestra mantenida en un humectador en ambiente  $76\% (\pm 2\%)$  de humedad relativa y temperatura de  $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas.

### 7.2.5 Lubricación/Dosificación: % Partículas Finas e Índice de Homogeneidad

Los ensayos para la determinación del porcentaje de partículas finas y los del índice de homogeneidad se llevan a cabo siguiendo el método descrito en el apartado 2.9.12 de Farmacopea Europea (*European Pharmacopeia, 2014g*).

El porcentaje de partículas finas se obtiene determinando la cantidad de muestra que pasa a través un tamiz de luz de malla de 50  $\mu\text{m}$ , el cual es sometido a vibración durante un periodo de 10 minutos.

El índice de homogeneidad ( $I\theta$ ) permite conocer la homogeneidad del tamaño de las partículas en los intervalos de las fracciones definidas. Para ello se utilizan tamices con luz de malla de 355  $\mu\text{m}$ , 212  $\mu\text{m}$ , 100  $\mu\text{m}$  y 50  $\mu\text{m}$  y se someten a vibración mediante un vibrador de tamices durante 10 minutos. A partir de los datos experimentales, se calcula el índice de homogeneidad mediante la siguiente ecuación:

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m-2} + \dots + (d_m - d_{m-n})F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}}$$

Donde:

$I\theta$ : Índice de homogeneidad relativa. Homogeneidad del tamaño de partículas en el intervalo de las fracciones consideradas

$F_m$ : % 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

$n$ : número de orden de la fracción considerada dentro de una serie respecto a la mayoritaria

$d_m$ : diámetro medio de las partículas de la fracción mayoritaria

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

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

## 7.3 Técnicas empleadas en el estudio de propiedades fisicoquímicas

### 7.3.1 Difracción de Rayos X (XRD, X-Ray Diffraction)

La difracción de rayos X es una técnica no destructiva que opera en la escala nanométrica y que se basa en la dispersión elástica de los rayos X de las estructuras que tienen un orden de largo alcance, como por ejemplo la estructura organizada de algunos polímeros y cristales. Esta técnica se utiliza para examinar la totalidad de la estructura de un sólido cristalino. El cristal es bombardeado por un haz de rayos X y la intensidad de los rayos X difractados desde la muestra es registrada como una función del movimiento angular tanto de la muestra como del detector. El haz de rayos emergente después de la interacción contiene información sobre la posición y tipo de átomos encontrados en su camino. Debido a la estructura periódica de los cristales, los rayos se dispersan elásticamente en ciertas direcciones y los amplifican por interferencia constructiva, originando un patrón de difracción (*McMahon, 2007*).

Con el objetivo de conocer la estructura de las muestras sólidas estudiadas, se han realizado barridos de ángulos  $2\theta$  de 2 a  $60^\circ$  con una medida de paso de  $0,026^\circ$  y un tiempo de lectura de 900 segundos por paso. El equipo utilizado es un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD con goniómetro  $\theta/\theta$  de 240 mm de radio, en una configuración de haz convergente con espejo focalizante y geometría de transmisión con muestras planas intercaladas entre finas películas absorbentes de poliéster de  $3,6 \mu\text{m}$  de grosor. Se utiliza radiación  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ) con una potencia de trabajo de 45 kV y 40 mA. Las ventanas del eje incidente definen una altura de haz de 0,4 mm, con 0,02 radianes Söller tanto en el haz incidente como en el difractado. La longitud activa del detector PIXcel (obertura) es de  $3,347^\circ$ .

Estos análisis se han llevado a cabo en los Centros Científicos y Tecnológicos de la Universidad de Barcelona, en la sección de Difracción de Rayos X (DRX).

### 7.3.2 Espectroscopia de Infrarrojos (Infrared spectroscopy, IR spectroscopy)

La espectroscopia de infrarrojo (IR) es una técnica espectroscópica vibracional muy utilizada para proporcionar información estructural sobre los grupos funcionales de las moléculas, la orientación de estos grupos e información de los isómeros. En este caso, la espectroscopia de infrarrojos se refiere a la región media de IR, la cual cubre el rango de  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$  ( $2500\text{-}25000\text{ nm}$ ).

Muchas moléculas absorben la radiación IR, la cual corresponde a las transiciones vibracionales y rotacionales de las moléculas. Para que esta absorción ocurra, tiene que haber un cambio en la polaridad de la molécula. La radiación IR es muy baja en energía para excitar las transiciones electrónicas; hay una serie de vibraciones y rotaciones que la molécula puede sufrir, las cuales resultan en la absorción de la radiación IR. El espectro que se obtiene es un diagrama de la transmitancia respecto a la longitud de onda, con una serie compleja de picos agudos que corresponden a las vibraciones de los grupos estructurales de la molécula (*McMahon, 2007*).

La espectroscopia de infrarrojos permite conocer la identidad de las muestras estudiadas. Este estudio se ha realizado utilizando un FT-IR Perkin Elmer modelo Spectrum RX I (Perkin Elmer) en un rango de longitud de onda de  $4500\text{-}550\text{ cm}^{-1}$ .

Estos ensayos se han realizado en la Unidad de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona.

### 7.3.3 Calorimetría diferencial de barrido (DSC, Differential Scanning Calorimetry)

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es una técnica de análisis térmico en la cual se investigan los cambios de energía que se producen en una muestra al aplicar temperatura. La temperatura de la muestra en cuestión se va incrementando mediante un programa específico a la misma vez que se va incrementando la temperatura de una muestra de referencia. El flujo de calor de y desde la muestra en estudio y de la muestra de referencia es monitorizado. Estas determinaciones proporcionan un termograma característico de aquella muestra que permite conocer la información cualitativa y cuantitativa sobre posibles cambios físicos y químicos que envuelven a los procesos endotérmicos y exotérmicos, o cambios en su capacidad calorífica. Así, el termograma obtenido refleja cambios inducidos en la muestra como consecuencia del programa de temperatura controlada aplicado, como podrían ser cambios de estado, descomposición, oxidación, etc. que son función de la estructura de la muestra y de la posible interacción entre sus componentes (*McMahon, 2007*).

Para conocer el comportamiento termofísico de cada una de las muestras estudiadas se ha utilizado un equipo DSC-822e con un programa de temperatura basado en el incremento de temperatura a una velocidad de  $10\text{ °C/min}$  en un rango de temperaturas de  $30\text{ °C}$  a  $200\text{ °C}$  con un flujo de nitrógeno de  $50$

mL/min, el cual permite proporcionar un ambiente no oxidante durante la realización de los ensayos. Las muestras se pesan en recipientes de 40  $\mu$ L aluminio y se utiliza un recipiente vacío como referencia.

La realización de estos análisis se ha efectuado en los Centros Científicos y Tecnológicos de la Universidad de Barcelona, en la sección de Polimorfismo y Calorimetría.

#### **7.3.4 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H-NMR}$ , Hydrogen Nuclear Magnetic Ressonance)**

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica espectroscópica utilizada principalmente para dilucidar las estructuras de los componentes orgánicos. Se fundamenta en que los núcleos atómicos que tienen un momento angular y un momento magnético tienen una propiedad especial denominada *spin nuclear*. De este modo, los protones ( $^1\text{H}$ ) y el carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ), que tienen spin nuclear, son examinados habitualmente en los experimentos de RMN, ya que actúan como pequeños imanes en el campo magnético, alineándose de forma paralela generalmente en el campo aplicado. Esta técnica se emplea como una herramienta muy útil en la determinación de la estructura y la identidad de las moléculas (McMahon, 2007). Concretamente, la  $^1\text{H-RMN}$  permite conocer el número y tipo de hidrógenos contenidos en una molécula. El entorno químico y en consecuencia, los grupos funcionales de los que forman parte estos hidrógenos identificados, son reconocidos en función de la posición en la que aparezcan en el espectro resultante.

En el presente estudio, las muestras se analizaron a 25  $^{\circ}\text{C}$  con un equipo Varian Mercury-400 MHz NMR mediante una sonda dual utilizando dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$ ) como solvente. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) utilizando tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en todo el espectro.

Estos ensayos se han efectuado en la Unidad de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona.

#### **7.3.5 Picnometría de Helio: densidad real**

La densidad se define como la relación entre la masa de un material y su volumen y depende del tipo de átomos en la molécula, así como las uniones de los átomos en la molécula y las uniones de las moléculas en la muestra. Existen diferentes tipos de densidades: densidad aparente, densidad compactada, densidad particular y densidad real. En esta sección se estudia la densidad real, en la cual la masa de las partículas se divide entre el volumen del sólido.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La densidad real excluye el volumen de los poros de las partículas y los espacios interparticulares. Las tres formas más comunes de medir la densidad real son: la picnometría de gas, el desplazamiento de líquido y la flotación en líquido.

El picnómetro de gas se basa en la ley del gas ideal. Una cantidad conocida de gas, caracterizada a una presión y temperatura determinadas, fluye desde un volumen de referencia calibrado hasta una celda calibrada que contiene la muestra sólida. En este momento se obtiene una segunda lectura de presión, a partir de la cual se calcula el volumen de la muestra. En este tipo de técnica, es importante utilizar gases que no sean absorbidos por el material en estudio. A pesar de que el helio y el nitrógeno, son los dos gases que obedecen a la ley de gases a presión y temperatura ambiente, es preferible la utilización del helio debido a que presenta un tamaño menor (*Newman, 1995*).

La determinación de la densidad real de las muestras estudiadas se ha realizado mediante el método de desplazamiento de helio con picnómetro AccuPyc 1340 en los Centros Científicos y Tecnológicos de la Universidad de Barcelona, en la sección de superficie específica BET y porosimetría. Para ello, las muestras se han pesado con precisión en su celda correspondiente, con un peso entre 1,1 y 1,4 gramos. Las densidades reales de las muestras se han determinado con cinco purificaciones y cinco medidas consecutivas dentro de la celda.

### **7.4 Compactación y compresión: obtención de comprimidos mediante máquinas de comprimir excéntrica y rotatoria**

Los comprimidos son la forma de dosificación farmacéutica más habitual, pero a pesar de su aparente simplicidad, la compresión de un polvo o material granulado en masa compacta es un proceso dinámico irreversible y complejo. Mecánicamente, el proceso consiste en la aplicación de una fuerza progresiva sobre el polvo limitándolo finalmente a un volumen y porosidad determinados. La sección introductoria *Compresión y Compactación. Propiedades físicas y mecánicas de los materiales en compresión directa* describe el fundamento de la compresión y la compactación, así como las propiedades físicas y mecánicas que intervienen en los procesos de compactación y compactación.

En una máquina de comprimir excéntrica, únicamente el punzón superior penetra en la matriz para compactar el material mientras que la posición del inferior no varía (excepto en la fase de eyección). En cambio, en una máquina de comprimir rotatoria, tanto los punzones superiores como los inferiores se mueven y penetran en el interior de la matriz. Además, los ciclos de compresión de la excéntrica no presentan un tiempo de permanencia o *dwell time*, mientras que los de la rotatoria utilizan habitualmente unas cabezas de punzón planas que permiten un tiempo de permanencia mientras el punzón pasa por debajo del rodillo (*Bourland & Mullarney, 2008*).

### 7.4.1 Máquina de comprimir excéntrica

El objetivo de la experimentación en este apartado ha sido realizar un estudio basado en la compactación del polvo de las muestras. Para ello se ha realizado una adaptación del método descrito en la *Metodología SeDeM (Suñé et al., 2005)* utilizando como parámetro de estudio el *Índice de Cohesividad (Icd)*. El procedimiento seguido ha sido:

- 1.- Pesar 9,65 gramos de la muestra atomizada y tamizar por tamiz con luz de malla 1,0 mm.
- 2.- Pesar 3,65 gramos de lubricante SeDeM (preparada previamente con composición 2,36 % de talco, 0,14 % de Aerosil 200 y 1,00 % de estearato de magnesio) y tamizar por tamiz con luz de malla 0,6 mm.
- 3.- Incorporar el lubricante SeDeM a la muestra atomizada y mezclar durante 5 minutos en un mezclador de tubos Heidolph.
- 4.- Compresión de las muestras aplicando la máxima fuerza de compresión posible ajustando peso a 500 mg. Para ello se ha empleado una máquina de comprimir excéntrica Bonals con punzones biconvexos y oblongos de dimensiones 16 x 8 mm.
- 5.- Determinación del Icd. Obtención de 5 comprimidos de 500 mg de peso y determinación de los valores de resistencia a la rotura, expresados en Newtons.

### 7.4.2 Máquina de comprimir rotatoria

En este caso, el objetivo de la compresión y compactación en máquina de comprimir rotatoria instrumentalizada ha sido realizar un estudio comparativo de las propiedades de compactación de las muestras ensayadas. El procedimiento seguido ha sido:

- 1.- Pesar 100 gramos de la muestra y tamizar por tamiz con luz de malla 1,0 mm.
- 2.- Incorporar a esta cantidad de muestra, un 3,65 % de lubricante SeDeM, tamizado previamente por tamiz con luz de malla 0,6 mm.
- 3.- Mezclar en bombo biconico Glatt durante 5 minutos a una velocidad de 20 rpm.



**Figura 21** Riva Piccola ([www.riva-europe.co.uk](http://www.riva-europe.co.uk))

## MATERIAL Y MÉTODOS

4.- Compresión de las muestras a diferentes fuerzas de compresión ajustando peso a 300 mg. Para ello se ha empleado una máquina de comprimir rotatoria Riva Piccola instrumentalizada (Figura 21) equipada con punzones planos y redondos de 10 mm de diámetro.

### **7.4.3 Controles de los comprimidos: parámetros farmacotécnicos**

#### *7.4.3.1. Uniformidad de masa y dimensiones*

La masa de los comprimidos y sus dimensiones se han determinado utilizando una balanza analítica Mettler Toledo AB-104 y un pie de rey digital Mitutoyo. Para el ensayo de uniformidad de masa se siguen los criterios de monografía 2.9.5. de Farmacopea Europea (*European Pharmacopeia, 2014h*).

#### *7.4.3.2. Resistencia a la rotura*

La resistencia a la rotura de las muestras estudiadas se ha realizado utilizando un durómetro Dr. Schleuniger MODEL 5Y Tablet Tester, siguiendo monografía 2.9.8 de Farmacopea Europea (*European Pharmacopeia, 2014i*). El equipo consta de dos mordazas, una frente a otra; una de ellas se mueve hacia la otra hasta provocar la rotura del comprimido. Las superficies planas de las mordazas son perpendiculares a la dirección del movimiento y son más grandes que la zona de contacto con el comprimido. Los resultados se expresan en Newtons.

#### *7.4.3.3. Disgregación*

La disgregación de las muestras estudiadas se ha realizado utilizando un disgregador Dr. Schleuniger DTG 3000 y siguiendo monografía 2.9.1 de Farmacopea Europea (*European Pharmacopeia, 2014j*). El método llevado a cabo es una adaptación del Test A, utilizando agua purificada para los ensayos e incorporando discos entre en el cestillo. La disgregación de los comprimidos se considera finalizada cuando no se observan residuos en la malla.

#### 7.4.3.4. Friabilidad

La friabilidad de las muestras estudiadas se ha realizado utilizando pesando los comprimidos antes de la realización del ensayo, a una velocidad de 25 rpm durante 4 minutos. Finalizado el ensayo, los comprimidos se colocan en un tamiz de 1,0 mm para eliminar restos de polvo y se pesan de nuevo. Generalmente se realiza un único ensayo. Si los resultados son dudosos o se pierde una masa superior al 1 %, se realiza dos veces más el test y se determina la media de los tres ensayos. Para la realización de este análisis se ha utilizado un friabilómetro Dr. Schleuniger FRV 2000 siguiendo monografía 2.9.7 de Farmacopea Europea (*European Pharmacopeia, 2014k*).



## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



## 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 8.1 Estudios preliminares: selección y caracterización de los excipientes iniciales

#### 8.1.1 Selección de los excipientes iniciales

Dado que el principal objetivo de este estudio es la obtención de un prototipo de excipiente co-procesado para compresión directa siguiendo la metodología de obtención para este tipo de excipientes, se parte de una serie de excipientes que muestran propiedades de interés como diluyentes/aglutinantes y que se utilizan de forma habitual en las formulaciones de comprimidos. A continuación se muestra un resumen de las principales características de estos excipientes y posteriormente la caracterización mediante el método SeDeM, con la finalidad de confirmar y contrastar los resultados experimentales con los presentes en la bibliografía. Los excipientes se agrupan según su solubilidad en agua.

##### 8.1.1.1. Excipientes solubles en agua

##### ❖ Calcio Lactato

(Rowe, et al., 2012e)

##### Nombres no propios

BP: Calcium Lactate Pentahydrate

JP: Calcium Lactate Hydrate

PhEur: Calcium Lactate Pentahydrate

USP-NF: Calcium Lactate Hydrate

Sinónimos: Calcii lactas pentahydricus; calcim bis(2-hydroxypropanoate) pentahydrate; calcium dilactate; calcium lactate (1:2) hydrate; calcium lactate (1:2) pentahydrate; E327; 2-hydroxypropanoic acid; calcium salt; lactic acid, calcium salt, mixture of calcium (2R)-(2S)-and (2RS)-2-hydroxypropanoates pentahydrates; propanoic acid, 2-hydroxy-, calcium salt (2:1), hydrate; Puracal®.

##### Nombre químico y número de registro CAS:

Calcium lactate anhydrous [814-80-2]

Calcium lactate monohydrate and trihydrate [41372-22-9]

Calcium lactate pentahydrate [5743-47-5] y [63690-56-2]

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Fórmula empírica y peso molecular:

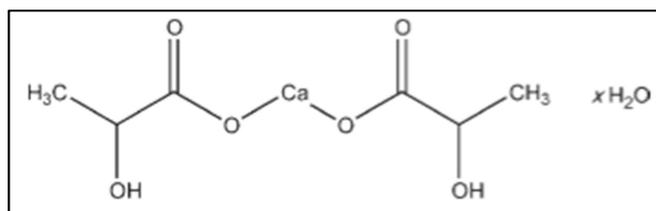
$C_6H_{10}CaO_6$  218,2 (anhidro)

$C_6H_{10}CaO_6 \cdot H_2O$  236,0 (monohidrato)

$C_6H_{10}CaO_6 \cdot 3H_2O$  272,3 (trihidrato)

$C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$  308,3 (pentahidrato)

### Fórmula estructural:



**Figura 22** Estructura química de calcio lactato.

Categoría funcional: conservante; agente estabilizador del pH; agente reticulante; diluyente de cápsulas y comprimidos; aglutinante y agente de carga en comprimidos; agente terapéutico; agente espesante.

Solubilidad: soluble en agua, totalmente soluble en agua en ebullición; muy ligeramente soluble en etanol 95 %

### Aplicaciones en formulación farmacéutica e interés como excipiente inicial

Un grado especial de calcio lactato obtenido por atomización se utiliza como diluyente en compresión directa, con buenas propiedades de flujo (Puracal® DC). En compresión directa, se ha observado que el calcio lactato pentahidrato ofrece mejores características de compactación que la forma trihidratada al emplearlos en compresión directa. Las propiedades de los comprimidos están influenciadas por el grado de hidratación: al reducir el tamaño de partícula se incrementa la dureza de los comprimidos, pero si éstos se almacenan a elevadas temperaturas, la deshidratación de las moléculas puede conllevar a una pérdida de dureza en los comprimidos. Por este comportamiento en procesos de compresión directa, se selecciona el calcio lactato pentahidrato como uno de los excipientes iniciales.

El calcio lactato se utiliza para mejorar la biodisponibilidad y como suplemento nutricional en formulaciones farmacéuticas. También se utiliza como fuente de iones calcio en la preparación de microsferas de alginato de calcio para la liberación controlada de principios activos. Terapéuticamente también se emplea en preparaciones para el tratamiento de déficits de calcio.

❖ **Manitol***(Rowe, et al., 2012f)*Nombres no propios

BP: Mannitol

JP: D-Mannitol

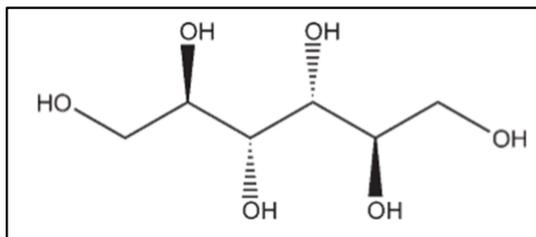
PhEur: Mannitol

USP-NF: Mannitol

Sinónimos: Cordycepic acid, C\*PharmMannidex®, E421, Emprove®, manna sugar, D-mannite, mannite, mannitolum, Mannogem®, Pearlitol®.

Nombre químico y número de registro CAS: D-Mannitol [69-65-8]

Fórmula empírica y peso molecular: C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> 182,17

Fórmula estructural:

**Figura 23** Estructura química de manitol.

Categoría funcional: diluyente; plastificante; edulcorante; diluyente de cápsulas y comprimidos; agente terapéutico; agente osmótico.

Solubilidad (a 20 °C): soluble en álcalis; 1 en 83 de etanol 95 %; prácticamente insoluble en éter; 1 en 18 de glicerina; 1 en 100 de propan-2-ol; 1 en 5,5 agua.

Aplicaciones en formulación farmacéutica e interés como excipiente inicial

El uso del manitol está ampliamente diversificado como excipiente en las formulaciones farmacéuticas. Principalmente se utiliza como diluyente (10-90 % w/w) en comprimidos, donde es particularmente importante por su baja higroscopicidad para así emplearse con API's sensibles a la humedad. Los tipos de manitol atomizados y granulares se utilizan tanto en compresión directa como en granulaciones húmedas. Es uno de los excipientes de elección en el desarrollo de comprimidos masticables. Existen

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

diferentes grados de manitol en función de su tamaño de partícula y de su forma cristalina. En este estudio se parte de manitol en polvo de grado estándar en la forma cristalina beta.

El manitol se utiliza también como agente de carga crioprotector en los procesos de liofilización, para evitar agregaciones de las partículas en algunas suspensiones, como plastificante en cápsulas de gelatina blandas, como componente de liberación sostenida en comprimidos, como agente de carga en polvos de inhalación y como diluyente de rápida dispersión en formas orales. Terapéuticamente, el manitol se administra por vía parenteral como diurético osmótico.

### Maltosa

(Rowe, et al., 2012g)

Nombres no propios

JP: Maltose Hydrate

USP-NF: Maltose

Sinónimos: Advantose 100<sup>®</sup>, Finetose F<sup>®</sup>, 4-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl- $\beta$ -D-glucose; 4-( $\alpha$ -D-glucosido)-D-glucose; malt sugar; maltobiose; Maltodiose<sup>®</sup>; Maltose PH, Maltose HH, Maltose HHH, Sunmalt<sup>®</sup>, Sunmalt S<sup>®</sup>.

Nombre químico y número de registro CAS:

4-O- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl- $\beta$ -D-glucopyranose anhydrous [69-79-4]

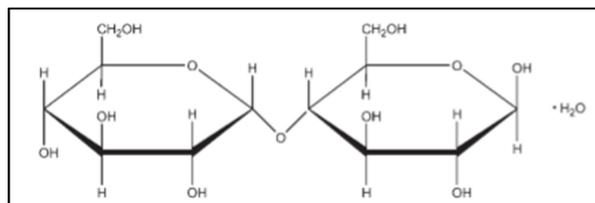
4-O- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl- $\beta$ -D-glucopyranose monohydrate [6363-53-7]

Fórmula empírica y peso molecular:

$C_{12}H_{22}O_{11}$  342,30 (anhidra)

$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$  360,31 (monohidrato)

Fórmula estructural:



**Figura 24** Estructura química de maltosa.

Categoría funcional: edulcorante; diluyente de comprimidos.

Solubilidad: muy soluble en agua; muy ligeramente soluble en etanol 95 % frío; prácticamente insoluble en éter.

#### Aplicaciones en formulación farmacéutica e interés como excipiente inicial

La maltosa es un carbohidrato disacárido ampliamente utilizado en industria farmacéutica y alimentaria. La maltosa se utiliza como excipiente en comprimidos por compresión directa, tanto masticables como convencionales.

La mayoría de la bibliografía que indica el uso de la maltosa como excipiente para compresión directa se refiere a Advantose® 100, excipiente co-procesado obtenido por atomización que ofrece muy buenas características tanto de compactación como de fluidez, además de un sabor agradable. Es por ello por lo que se selecciona como excipiente inicial para realizar el estudio (maltosa tipo I). No obstante, y dado que este trabajo consiste en la aportación a la obtención de excipientes co-procesados, se parte también de la maltosa en polvo, es decir, de un tipo de maltosa a la que no se le ha aplicado la metodología de co-procesados para su obtención (maltosa tipo II).

Por vía parenteral, se utiliza como fuente de glucosa, especialmente para pacientes diabéticos.

#### *8.1.1.2. Excipientes parcialmente solubles en agua*

##### ❖ **Almidón**

(Rowe et al., 2012h)

##### Nombres no propios:

BP: Maize Starch, Potato Starch, Rice Starch, Tapioca Starch, Wheat Starch

JP: Corn Starch, Potato starch, Rice Starch, Wheat Starch

PhEur: Maize Starch, Pea Starch, Potato Starch, Rice Starch, Wheat Starch

USP-NF: Corn Starch, Potato starch, Tapioca Starch, Wheat Starch

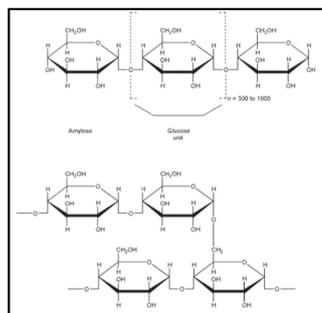
Sinónimos: Amido; amidon: amyllum; C\*PharmGel®; Eurylon®; fecule; Hylon®; maydis amyllum; Melojel®; Meritena®; oryzae amyllum; Pearl®; Perfectamyl®; pisi amyllum; Pure-Dent®; Purity 21®; Purity 826®; solani amyllum; tritici amyllum; Uni-Pure®.

Nombre químico y número de registro CAS: Starch [9005-25-8]

Fórmula empírica y peso molecular:  $(C_6H_{10}O_5)_n$  donde  $n = 300-1000$ . El peso molecular depende del origen y naturaleza del almidón. Puede oscilar entre 50 y 50 millones Da.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Fórmula estructural:



**Figura 25** Estructura química de almidón.

El almidón está constituido por amilosa lineal y amilopectina ramificada y su estructura exacta aún no ha sido del todo definida.

Categoría funcional: diluyente de comprimidos y cápsulas; disgregante de comprimidos y cápsulas; aglutinante en comprimidos; agente viscosizante.

Solubilidad: prácticamente insoluble en etanol 96 % frío y en agua fría. Se hincha instantáneamente en agua a 37 °C en concentraciones de 5-10 %. Soluble en agua caliente, a temperaturas próximas a la de gelatinización. Parcialmente soluble en dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

### Aplicaciones en formulación farmacéutica e interés como excipiente inicial

El almidón es un excipiente versátil utilizado principalmente en formas sólidas orales que puede actuar como diluyente, aglutinante y disgregante. En concentraciones 3-10 % w/w puede actuar como antiadherente y lubricante en comprimidos y cápsulas. Los engrudos (3-20 % w/w) se emplean como aglutinantes durante los procesos de granulación húmeda. En este estudio y debido a la gran diversidad de almidones en función de su origen, se escoge como excipiente inicial el almidón de maíz, el cual es uno de los almidones nativos.

Además, se ha investigado su acción en sistemas de dosificación nasal, oral, periodontales y otros sistemas de liberación específica. También se utiliza en preparaciones tópicas, como revestimiento protector, emoliente y base de algunos enemas. Terapéuticamente, se han administrado preparaciones de tipos concretos de almidón como tratamiento en la deshidratación por diarreas agudas.

❖ **Almidón pregelatinizado**

(Rowe et al., 2012i)

Nombres no propios:

BP: Pregelatinised Starch

PhEur: Starch, Pregelatinised

USP-NF: Pregelatinised Starch

Sinónimos: Amylum pregelificatum; compressible starch; C\*PharmGel®; Instastarch®; Lycatab® C; Lycatab® PGS; Merigel®; National 78-1551®; Pharma-Gel®; Prejel®; Sepistab ST200®; Spress B820®; Stach 1500® G; Tablitz®; Unipure® LD; Unipure® WG220.

Nombre químico y número de registro CAS: Pregelatinized starch [9005-25-8]

Fórmula empírica y peso molecular:  $(C_6H_{10}O_5)_n$  donde  $n = 300-1000$

El almidón pregelatinizado es aquel almidón que ha sido procesado de forma química y/o mecánica para romper totalmente o parcialmente los gránulos de almidón.

Fórmula estructural: corresponde a la fórmula estructural de almidón (Figura 25).

Categoría funcional: diluyente de comprimidos y cápsulas; disgregante de comprimidos y cápsulas; aglutinante en comprimidos.

Solubilidad: prácticamente insoluble en disolventes orgánicos. Ligeramente soluble a soluble en agua fría, dependiendo de su grado de pregelatinización.

Aplicaciones en formulación farmacéutica e interés como excipiente inicial

El almidón pregelatinizado es un almidón modificado utilizado en comprimidos y cápsulas como diluyente, aglutinante y disgregante. En comparación con los almidones nativos, el almidón parcialmente pregelatinizado suele proporcionar mejores características de compresión y fluidez en los procesos de compresión directa y compresión por vía seca; en ambos procesos, este tipo de almidón es capaz de autolubrificarse, aunque empleado junto a otros excipientes, sí que requiere de otro lubricante en la formulación (preferiblemente ácido esteárico). En este estudio se selecciona el Starch 1500® como almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, también por su versatilidad y por sus propiedades como diluyente, aglutinante y disgregante, que lo hacen un excipiente de elección en procesos como la compresión directa, granulación húmeda y seca y el encapsulado.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los almidones parcialmente pregelatinizados también se emplean en polvos orales y en cápsulas duras. Los totalmente pregelatinizados se utilizan en cápsulas blandas, como agentes de recubrimiento y también como aglutinantes en comprimidos. Tanto los parcialmente como los totalmente pregelatinizados se utilizan en procesos de granulación húmeda

### 8.1.1.3. Excipientes prácticamente insolubles en agua

#### ❖ Calcio carbonato

(Rowe et al, 2012j)

##### Nombres no propios:

BP: Calcium Carbonate

JP: Precipitated Calcium Carbonate

PhEur: Calcium Carbonate

USP-NF: Calcium Carbonate

Sinónimos: calcii carbonas; calcium carbonate (1:1); carbonic acid calcium salt (1:1); creta preparada; Destab®; E170; MagGran CC®; Micromite®; Pharma-Carb®; precipitated carbonate of lime; precipitated chalk; Vitagran®; Vivapress®; Witcarb®.

Nombre químico y número de registro CAS: Carbonic acid, calcium salt (1:1) [471-34-1]

Fórmula empírica y estructural y peso molecular: CaCO<sub>3</sub> 100,09

Categoría funcional: estabilizante de pH; agente para recubrimiento; colorante; opacificante; aglutinante en comprimidos; diluyente de cápsulas y comprimidos; agente terapéutico.

Solubilidad: prácticamente insoluble en etanol 95 % y agua. La solubilidad en agua se incrementa en presencia de sales amónicas y dióxido de carbono. La presencia de hidróxidos alcalinos reduce la solubilidad.

##### Aplicaciones en formulación farmacéutica e interés como excipiente inicial

El calcio carbonato se utiliza como diluyente/aglutinante en comprimidos y como diluyente en cápsulas. Al igual que los fosfatos cálcicos anteriores, en este estudio se parte del calcio carbonato en polvo sin sufrir procesos de aglomeración previos.

El calcio carbonato también se utiliza en preparaciones medicamentosas dentales, como estabilizante del pH y como agente para favorecer la disolución en comprimidos dispersables. Se utiliza también como opacificante en recubrimientos de comprimidos y como agente formador de volumen en recubrimientos de azúcares. También se emplea como aditivo alimentario y terapéuticamente como un antiácido y suplemento de calcio.

#### ❖ **Calcio Fosfato Dibásico Dihidrato**

(Rowe *et al.*, 2012d)

##### Nombres no propios

BP: Calcium Hydrogen Phosphate

JP: Dibasic Calcium Phosphate Hydrate

PhEur: Calcium Hydrogen Phosphate Dihydrate

USP-NF: Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate

Sinónimos: Calcii hydrogenophosphas dihydricus; calcium hydrogen orthophosphate dihydrate; calcium monohydrogen phosphate dihydrate; Di-Cafos®; dicalcium orthophosphate; DI-TAB®; E341; Emcompress®; phosphoric acid calcium salt (1:1) dihydrate; secondary calcium phosphate.

Nombre químico y número de registro CAS: Dibasic calcium phosphate dihydrate [7789-77-7]

Fórmula empírica y estructural y peso molecular:  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  172,09

Categoría funcional: diluyente de cápsulas y comprimidos.

Solubilidad: prácticamente insoluble en etanol, éter y agua; soluble en ácidos diluidos.

##### Aplicaciones en formulación farmacéutica e interés como excipiente inicial

Este excipiente se utiliza en formulaciones farmacéuticas por sus buenas propiedades de compactación y fluidez. Su mecanismo principal de deformación es por fragmentación. No obstante, es un excipiente abrasivo que requiere de un lubricante en la formulación de la que forme parte. Existen dos grados de calcio fosfato dibásico dihidrato que se utilizan en el sector farmacéutico: el molido, que se suele utilizar en granulación húmeda y compactación por rodillos, y el que no está molido que se suele emplear en compresiones directas. Al igual que en otros de los excipientes descritos anteriormente, la mayor parte de las propiedades descritas de este material se refieren a algún excipiente que responde a alguna marca comercial, en este caso, Emcompress®, el cual consiste en un conjunto de aglomerados de las partículas primarias. Por este motivo, y con el objetivo de conocer el comportamiento real del

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

excipiente sin haber sido tratado previamente, se selecciona el calcio fosfato dibásico dihidrato en polvo.

Además, también se utiliza como fuente de calcio y fósforo en suplementos nutricionales, y en dentífricos por sus propiedades abrasivas.

### ❖ **Calcio Fosfato Tribásico**

(Rowe *et al.*, 2012k)

#### Nombres no propios

BP: Calcium Phosphate

PhEur: Calcium Phosphate

USP-NF: Tribasic Calcium Phosphate

Sinónimos: Calcium orthophosphate; E341 (iii); hydroxylapatite; phosphoric acid calcium salt (2:3); precipitated calcium phosphate; tertiary calcium phosphate; Tri-Cafos®; tricalcii phosphas; tricalcium diortophosphate; tricalcium orthophosphate; tricalcium phosphate; TRI-CAL WG®; TRI-TAB®.

#### Nombre químico y número de registro CAS:

Calcium hydroxide phosphate [12167-74-7]

Tricalcium ortophosphate [7758-87-4]

El calcio fosfato tribásico no tiene una entidad química claramente definida. Se trata de una conjunción de fosfatos cálcicos. Existen muchos nombres químicos, números CAS y fórmulas moleculares para describir este material. Los más frecuentes son los mencionados.

#### Fórmula empírica y estructural y peso molecular:

$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$       310,20

$\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$     502,32

Categoría funcional: agente antiaglomerante; agente estabilizador del pH; suplemento alimenticio; deslizante; diluyente de cápsulas y comprimidos.

Solubilidad: soluble en ácidos minerales diluidos; muy ligeramente soluble en agua; prácticamente insoluble en ácido acético y alcoholes.

Aplicaciones en formulación farmacéutica e interés como excipiente inicial

La utilización del calcio fosfato tribásico está ampliamente extendida por su función como diluyente en cápsulas y como diluyente/aglutinante en comprimidos, tanto por compresión directa como por granulación húmeda. Su mecanismo principal de deformación es por deformación plástica.

Requiere de un lubricante y también de un disgregante en la formulación de la que forme parte. Al igual que el anterior excipiente, la mayor parte de las propiedades referidas a la compresión corresponden a algún excipiente que también se obtiene tras tratamiento previo de sus partículas primarias (como por ejemplo Tri-Cafos® o Tri-Tab®). En este caso se parte también del excipiente en polvo calcio fosfato tribásico.

❖ **Celulosa en polvo**

(Rowe et al., 2012)

Nombres no propios

BP: Powdered cellulose

JP: Powdered cellulose

PhEur: Cellulose, powdered

USP-NF: Powdered cellulose

Sinónimos: Alpha-cellulose; Arbocel®; cellulosi pulvis; E460; Elcema®; KC Flock®; Microcel® 3E-150; Sanacel®; Sanacel® Pharma; Sancel-W®; Solka-Floc®.

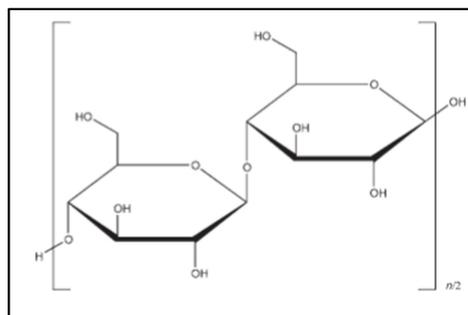
Nombre químico y número de registro CAS: Cellulose [9004-34-6]

Fórmula empírica y peso molecular:  $(C_6H_{10}O_5)_n$   $\approx 243.000$  cuando  $n \approx 500$

A diferencia de la celulosa microcristalina, la celulosa en polvo al ser un derivado de un polímero natural, puede tener pesos moleculares variables en función de la longitud de las cadenas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fórmula estructural:



**Figura 26** Estructura química de celulosa en polvo.

Categoría funcional: Adsorbente; deslizante; agente suspensante; diluyente de comprimidos y cápsulas, disgregante de comprimidos.

Solubilidad: prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos, y la mayoría de disolventes orgánicos, aunque se dispersa en la mayoría de líquidos. Ligeramente soluble en solución al 5 % w/v de hidróxido de sodio. No se hincha en agua, pero sí lo hace en hipoclorito de sodio diluido.

Aplicaciones en formulación farmacéutica e interés como excipiente inicial

Se utiliza principalmente como diluyente y agente de carga en formulaciones de cápsulas duras. Sus propiedades para la compactación, incluyendo la compresión directa, son aceptables, a pesar de que muestra características de flujo pobres. En cápsulas blandas, se utiliza para disminuir la velocidad de sedimentación de la emulsiones. En supositorios, también para reducir la sedimentación durante la elaboración. En suspensiones acuosas se utiliza como agente suspensante.

En este estudio, se selecciona la celulosa en polvo como excipiente inicial para estudiar su comportamiento en un proceso de atomización por nebulización neumática de doble fluido y también para realizar una comparativa con las celulosas microcristalinas seleccionadas. Al igual que las celulosas microcristalinas, existen varios grados de celulosa en polvo en función de su tamaño de partícula. En este caso, se utiliza Arbocel® P290 de JRS Pharma, uno de los grados fibrosos y finos de las celulosas en polvo, que ofrece buenas propiedades de aglutinación, favorable para la compactación.

❖ **Celulosa Microcristalina**

(Rowe *et al.*, 2012m)

Nombres no propios:

BP: Microcrystalline cellulose

JP: Microcrystalline cellulose

PhEur: Cellulose microcristallinum

USP-NF: Microcrystalline cellulose

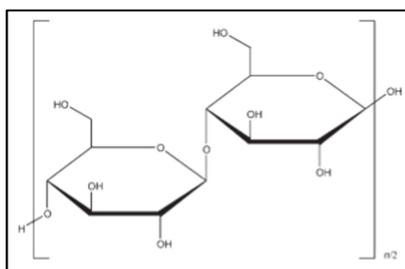
Sinónimos: Avicel<sup>®</sup> PH; Celex<sup>®</sup>; cellulose gel; hellulosum microcristallinum, Celphere<sup>®</sup>; Ceolus<sup>®</sup> KG; crystalline cellulose; E460; Emcocel<sup>®</sup>; Ethispheres<sup>®</sup>; Fibrocel<sup>®</sup>; MCCSannaq<sup>®</sup>, Microcel<sup>®</sup>, Pharmacel<sup>®</sup>; Tabulose<sup>®</sup>; Vivapur<sup>®</sup>.

Nombre químico y número de registro CAS: Cellulose [9004-34-6]

Fórmula empírica y peso molecular:  $(C_6H_{10}O_5)_n$   $\approx 36.000$  cuando  $n \approx 220$

Se trata de una celulosa purificada y parcialmente despolimerizada.

Fórmula estructural:



**Figura 27** Estructura química de celulosa microcristalina.

Categoría funcional: Adsorbente; agente suspensante; diluyente de comprimidos y cápsulas, disgregante.

Solubilidad: Ligeramente soluble en una solución de NaOH 5% p/v; prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de los solventes orgánicos.

Aplicaciones en formulación farmacéutica e interés como excipiente inicial

La utilización de la celulosa microcristalina está ampliamente extendida también en el sector farmacéutico, principalmente por su función aglutinante/diluyente en formulaciones de comprimidos y cápsulas orales, tanto en procesos de granulación húmeda como de compresión directa. Además, la

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

celulosa microcristalina tiene también ciertas propiedades como lubricante y disgregante. Existen varios grados de celulosa microcristalina, en función de su humedad residual y especialmente en función de su tamaño de partícula. Por este motivo se ha seleccionado como excipiente inicial, considerando dos grados de tamaño de partícula (los denominados 101 y 102) de cuatro fabricantes diferentes (JRS Pharma, FMC Biopolymer, MingTai Chemical y Blanver Farmoquímica) con el objetivo de estudiar y comparar sus propiedades particulares, reológicas y de compactación iniciales.

### ❖ **Magnesio Trisilicato**

(Rowe et al., 2012n)

Nombres no propios:

BP: Magnesium Trisilicate

PhEur: Magnesium Trisilicate

USP-NF: Magnesium Trisilicate

Sinónimos: E553a; magnesii trisilicas; magnesium mesotrisilicate; silicic acid; magnesium salt (1:2), hydrate.

Nombre químico y número de registro CAS: Magnesium trisilicate [14987-04-3]

Fórmula empírica y estructural y peso molecular:  $Mg_2Si_3O_8 \cdot xH_2O$  260,86 (anhidro)

Categoría funcional: agente antiaglomerante; deslizante; agente terapéutico.

Solubilidad: prácticamente insoluble en dietiléter, etanol 95 % y agua.

Aplicaciones en formulación farmacéutica e interés como excipiente inicial

El magnesio trisilicato se utiliza en formas farmacéuticas orales y productos alimentarios como deslizante. A diferencia del resto de excipientes de naturaleza inorgánica, este excipiente se ha escogido por presentar en su composición un equivalente aproximado al 65 % de dióxido de silicio (SiO<sub>2</sub>), compuesto presente en excipientes para compresión directa tan conocidos como Prosolv® HD90, lo cual hace que sea un excipiente de interés al incluirlo en la selección inicial de excipientes.

Terapéuticamente se utiliza también como antiácido y para el tratamiento por sobredosificación o intoxicación con ciprofloxacino.

### 8.1.2 Caracterización de los excipientes iniciales: aplicación metodología SeDeM

La Tabla 11 muestra de forma comparativa los resultados obtenidos de forma numérica de los 19 excipientes seleccionados inicialmente. Tan sólo 6 de estos excipientes presentan un índice de buena compresión (IGC) igual o superior a 5, siendo: maltosa tipo I (6,56), Avicel® PH101 (5,13), Avicel® PH102 (5,20), calcio carbonato (5,33), calcio lactato pentahidrato (5,50) y maltosa tipo II (5,72). El resto de excipientes estudiados mediante el método SeDeM presentan un IGC entre 4,10 (almidón de maíz) y 4,92 (Vivapur® 101), a excepción del magnesio trisilicato que muestra un IGC de 3,14. Según la metodología SeDeM (Suñé *et al.*, 2005) una vez se dispone de todos los resultados experimentales, de las correspondientes conversiones a radios y de los índices establecidos mediante la aplicación de una serie de ecuaciones matemáticas, se trasladan los valores para obtener un diagrama en el que se visualiza un polígono regular (con los doce radios correspondientes a los 12 parámetros estudiados) inscrito en una circunferencia. Los diagramas SeDeM de los excipientes caracterizados se obtienen después de realizar las pertinentes conversiones (Figura 28-Figura 31). A pesar de que el índice de buena compresión refleja a primera vista un resultado sobre la mayor o menor capacidad en cuanto a la compresibilidad de una materia, es conveniente realizar una revisión a todas las medias de incidencia para comprender mejor los resultados obtenidos.

Evaluando únicamente la media de la incidencia compresibilidad de todos los excipientes, se comprueba cómo tan solo las celulosas microcristalinas presentan una compresibilidad superior a 5: Avicel® PH101, 6,92; Avicel® PH102, 6,32; Comprecel® M101, 5,86; Comprecel® M102, 6,22; Microcel® MC101, 6,42; Microcel® MC102, 5,50; Vivapur® 101, 7,22 y Vivapur®102, 6,60. Estos resultados son concordantes con estudios previos ya que la utilización de estos tipos de celulosa microcristalina está ampliamente extendida en la formulación de comprimidos para compresión directa. No es el caso de Arbocel® P290 (celulosa en polvo) la cual presenta una media de compresibilidad de 4,83 y un IGC de 4,18, y a pesar de que también se utiliza para compresión directa normalmente suele emplearse más en procesos de granulación húmeda.

Para los componentes inorgánicos, los resultados de compresibilidad son poco satisfactorios, puesto que todos ellos presentan un valor inferior a 5; así, el calcio carbonato muestra una media de compresibilidad de 2,50, el calcio fosfato dibásico dihidrato 2,77, el calcio fosfato tribásico 3,51 y el magnesio trisilicato 3,52.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Tabla 11** Radios de los parámetros, medias de incidencias e índices paramétricos para los excipientes iniciales según Metodología SeDeM

Excipiente	Parámetros (valor)											Medias de incidencia					Índice			
	Da	Dc	le	IC	led	IH	( $\alpha$ )	t''	% HR	%H	%Pf	(l <sub>0</sub> )	Dimensiones	Compresibilidad	Deslizamiento/Fluidez	Lubricación/Estabilidad	Dosificación/Lubricación	IP	IPP	IGC
Almidón de maíz	4,82	5,89	3,14	3,63	4,19	8,89	2,42	0,00	0,00	8,64	0,00	10,00	5,36	3,65	3,77	4,32	5,00	0,33	4,30	4,10
Almidón pregelatinizado	6,37	7,95	2,60	3,97	3,15	8,76	6,61	6,83	1,13	7,48	1,79	2,40	7,16	3,24	7,40	4,30	2,10	0,50	4,92	4,68
Arbocel®P290	3,35	4,47	6,23	5,01	3,25	8,33	2,39	0,00	4,04	8,81	0,00	6,75	3,91	4,83	3,57	6,42	3,38	0,42	4,39	4,18
Avicel® PH101	3,19	4,17	6,14	4,70	9,91	8,47	4,07	0,00	5,23	8,83	0,00	9,90	3,68	6,92	4,18	7,03	4,95	0,50	5,38	5,13
Avicel® PH102	3,43	4,30	4,92	4,05	10,00	8,73	4,78	5,67	3,84	8,48	3,83	3,45	3,87	6,32	6,39	6,16	3,69	0,33	5,46	5,20
Calcio carbonato	7,20	9,44	2,75	4,75	0,00	8,45	1,16	0,00	9,29	10,00	4,14	10,00	8,32	2,50	3,20	9,64	7,07	0,50	5,60	5,33
Calcio fosfato dibásico dihidrato	5,50	7,20	3,58	4,72	0,00	8,46	1,40	0,00	7,55	9,92	0,00	10,00	6,35	2,77	3,29	8,74	5,00	0,50	4,86	4,63
Calcio fosfato tribásico	3,95	5,31	5,40	5,12	0,00	8,28	1,54	0,00	6,11	10,00	0,00	10,00	4,63	3,51	3,27	8,06	5,00	0,58	4,64	4,42
Calcio lactato pentahidrato	6,37	7,02	1,21	1,85	8,81	9,49	5,77	7,83	0,00	7,57	9,78	3,60	6,70	3,96	7,70	3,79	6,69	0,67	5,78	5,50
Comprecel® M101	3,74	4,77	4,81	4,32	8,46	8,63	0,00	0,00	4,74	8,55	0,00	6,05	4,26	5,86	2,88	6,64	3,03	0,33	4,51	4,29
Comprecel® M102	3,74	4,91	5,31	4,77	8,60	8,44	4,04	0,00	5,49	8,19	4,32	3,20	4,33	6,22	4,16	6,84	3,76	0,42	5,08	4,84
Magnesio Trisilicato	3,48	4,58	5,75	4,80	0,00	8,42	2,10	0,00	0,00	5,22	0,00	5,25	4,03	3,52	3,51	2,61	2,63	0,33	3,30	3,14
Maltosa tipo I	7,25	7,88	0,92	1,60	10,00	9,57	6,46	9,00	5,94	9,91	8,66	5,55	7,57	4,17	8,34	7,92	7,10	0,83	6,89	6,56
Maltosa tipo II	6,67	8,14	2,26	3,61	6,48	8,90	3,71	5,83	7,36	10,00	7,92	1,25	7,41	4,12	6,15	8,68	4,58	0,67	6,01	5,72
Manitol	5,64	6,52	1,99	2,70	1,23	9,22	1,00	0,00	8,70	10,00	0,75	9,70	6,08	1,97	3,41	9,35	5,22	0,50	4,79	4,56
Microcel® MC101	3,59	4,57	4,98	4,29	10,00	8,64	3,35	0,00	5,38	7,90	0,00	6,10	4,08	6,42	4,00	6,64	3,05	0,42	4,90	4,66
Microcel® MC102	3,31	4,32	5,88	4,68	5,95	8,48	4,23	0,00	5,16	7,98	0,90	2,65	3,82	5,50	4,23	6,57	1,77	0,42	4,46	4,25
Vivapur® 101	3,31	4,46	6,49	5,16	10,00	8,27	3,20	0,00	5,38	8,60	0,00	7,10	3,89	7,22	3,82	6,99	3,55	0,58	5,16	4,92
Vivapur® 102	3,50	4,51	5,33	4,48	10,00	8,56	3,35	0,00	5,29	8,82	2,43	3,80	4,01	6,60	3,97	7,06	3,11	0,42	5,01	4,77

Los dos excipientes parcialmente solubles en agua, almidón de maíz y almidón pregelatinizado muestran una compresibilidad deficiente y muy similar entre ellos, presentando valores de compresibilidad de 3,65 y 3,24 respectivamente.

El grupo de los excipientes solubles en agua, maltosa tipo I, calcio lactato pentahidrato, maltosa tipo II y manitol presentan resultados de compresibilidad de 4,17, 3,96, 4,12 y 1,97 respectivamente, a pesar de que tres de ellos (maltosa tipo I, maltosa tipo II y calcio lactato pentahidrato) presentan un IGC superior a 5 tal como se ha mencionado anteriormente.

Con respecto a la incidencia deslizamiento/fluidez, de los 19 excipientes objeto inicial de estudio, únicamente cinco de ellos presentan valores superiores a 5: maltosa tipo I, 8,34; Avicel® PH102, 6,39; calcio lactato pentahidrato, 7,70; maltosa tipo II, 6,15 y almidón pregelatinizado, 7,40. El resto de excipientes muestran valores de incidencia de deslizamiento/fluidez entre 2,88 (Comprecel® M101) y 4,23 (Microcel® MC102).

La incidencia lubricación/estabilidad para todos los excipientes es superior a 5, lo cual también es favorable para un proceso de compresión directa, a excepción del almidón de maíz (4,32), calcio lactato pentahidrato (3,79), magnesio trisilicato (2,61) y almidón pregelatinizado (4,30).

La incidencia dimensiones para todas las celulosas microcristalinas y la celulosa en polvo presentan resultados inferiores a 5; en contraposición, todas ellas presentan valores de incidencia de compresibilidad aceptables (superiores a 5), exceptuando Arbocel® P290 (4,83).

Los resultados de la incidencia dimensiones también son inferiores a 5 para el calcio fosfato tribásico (4,63) y magnesio trisilicato (4,03), los cuales también presentan resultados poco favorables en compresibilidad. El resto de excipientes presentan valores superiores a 5 en la incidencia dimensiones, oscilando entre 5,36 (almidón de maíz) y 8,32 (calcio carbonato), los valores de la incidencia compresibilidad de los cuales son inferiores a 5, hecho totalmente contrario al observado en el grupo de las celulosas microcristalinas.

Finalmente, al analizar los resultados obtenidos para la incidencia dosificación/lubricación se observa que de nuevo todas las celulosas microcristalinas y la celulosa en polvo muestran valores inferiores a 5, que se corresponden a los resultados obtenidos para cada una de ellas en la incidencia dimensiones, también inferior a 5, debido principalmente a la morfología en forma de fibras de las celulosas microcristalinas y en forma de fibras y ovillos para la celulosa en polvo y también debido a la distribución que conforman entre ellas. El otro excipiente que presenta este perfil (incidencias dosificación/lubricación y dimensiones con valores inferiores a 5) es el magnesio trisilicato, el cual es un polvo muy fino con tendencia a la aglomeración. El resto de excipientes estudiados presentan valores de incidencia dosificación/lubricación superiores a 5, los cuales oscilan entre 5,00 para almidón de maíz, calcio fosfato dibásico dihidrato y calcio fosfato tribásico y 7,10 para maltosa tipo I.

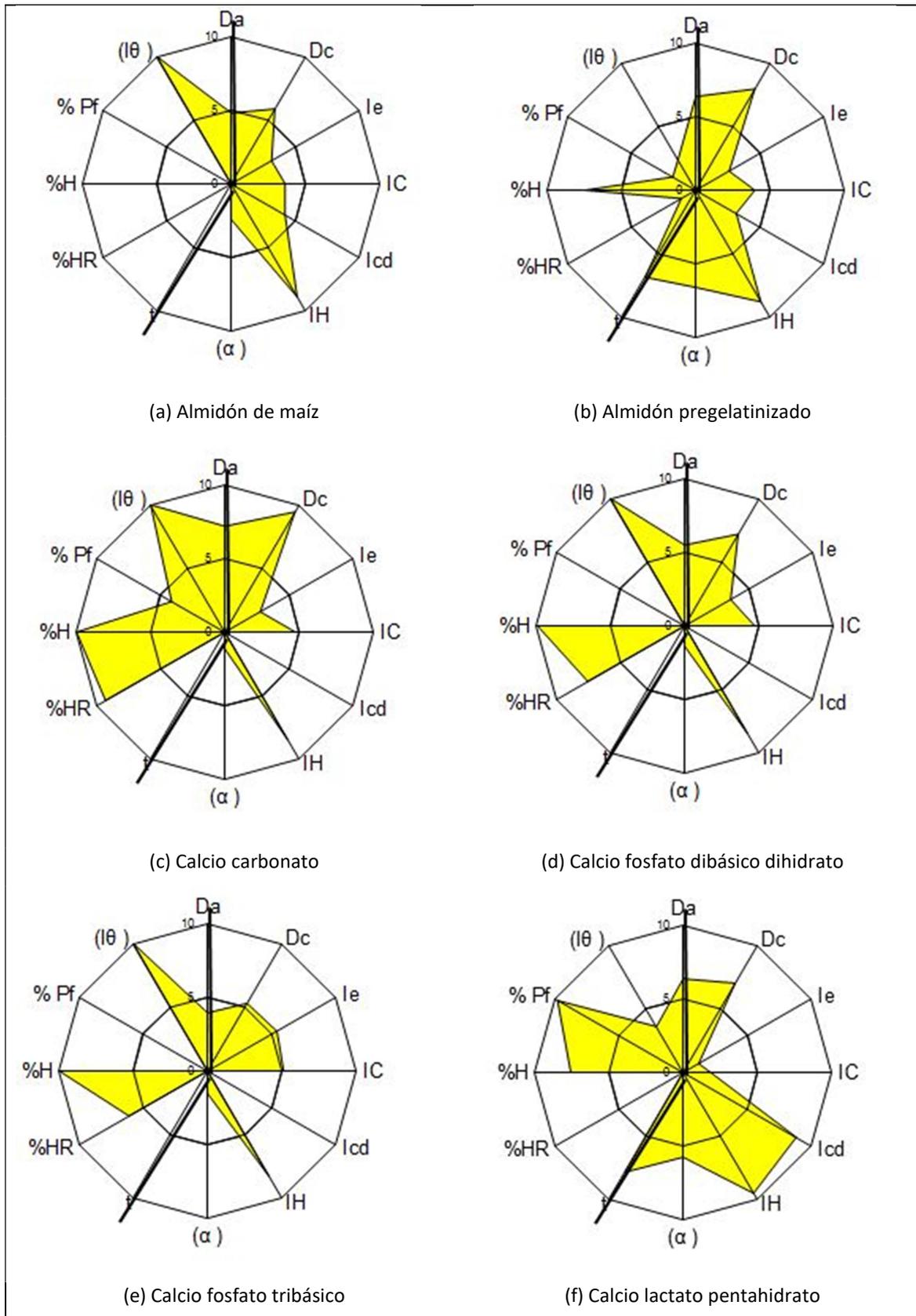


Figura 28 Diagramas SeDeM de los excipientes iniciales.

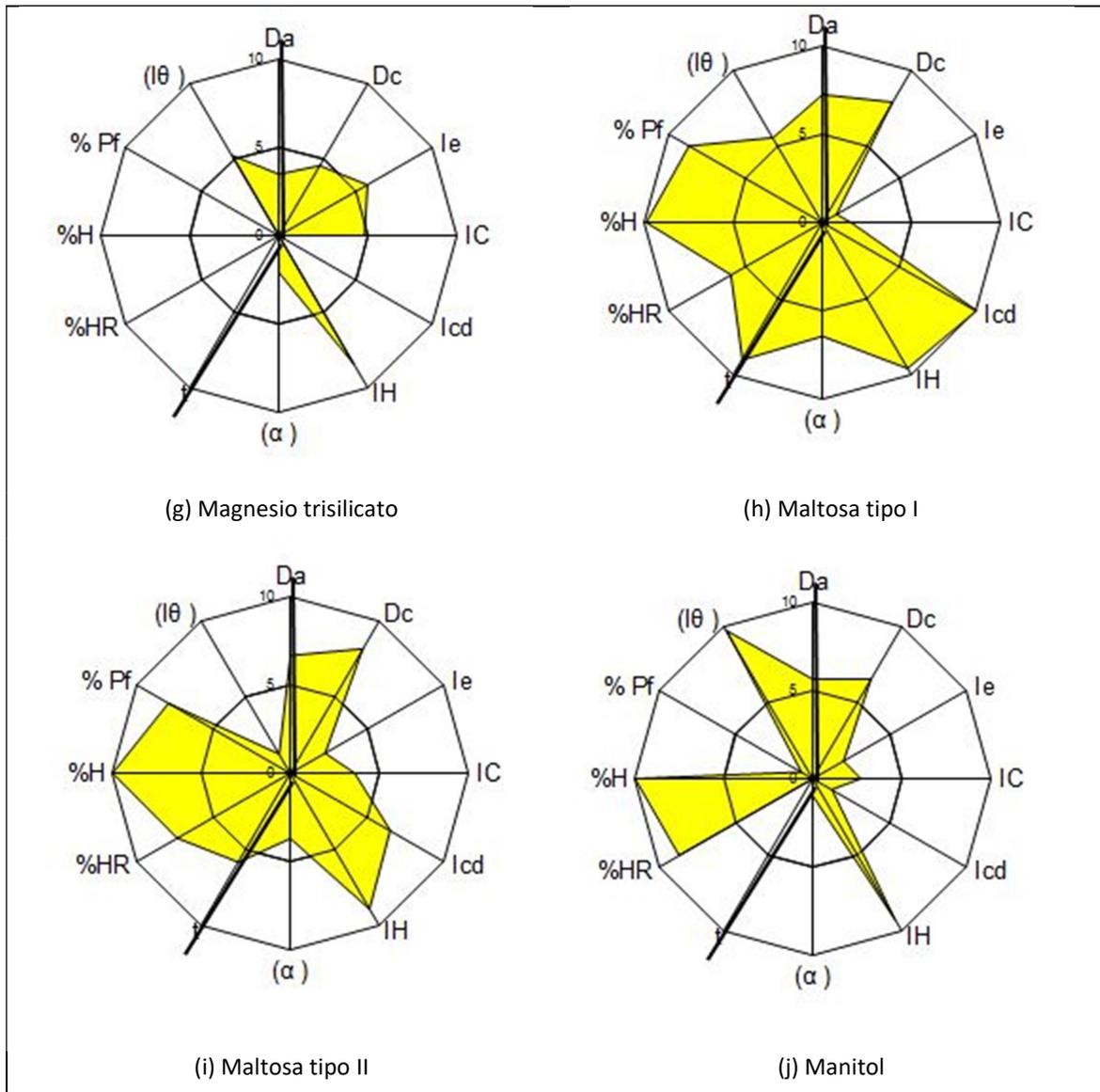


Figura 29 Diagramas SeDeM de los excipientes iniciales (continuación).

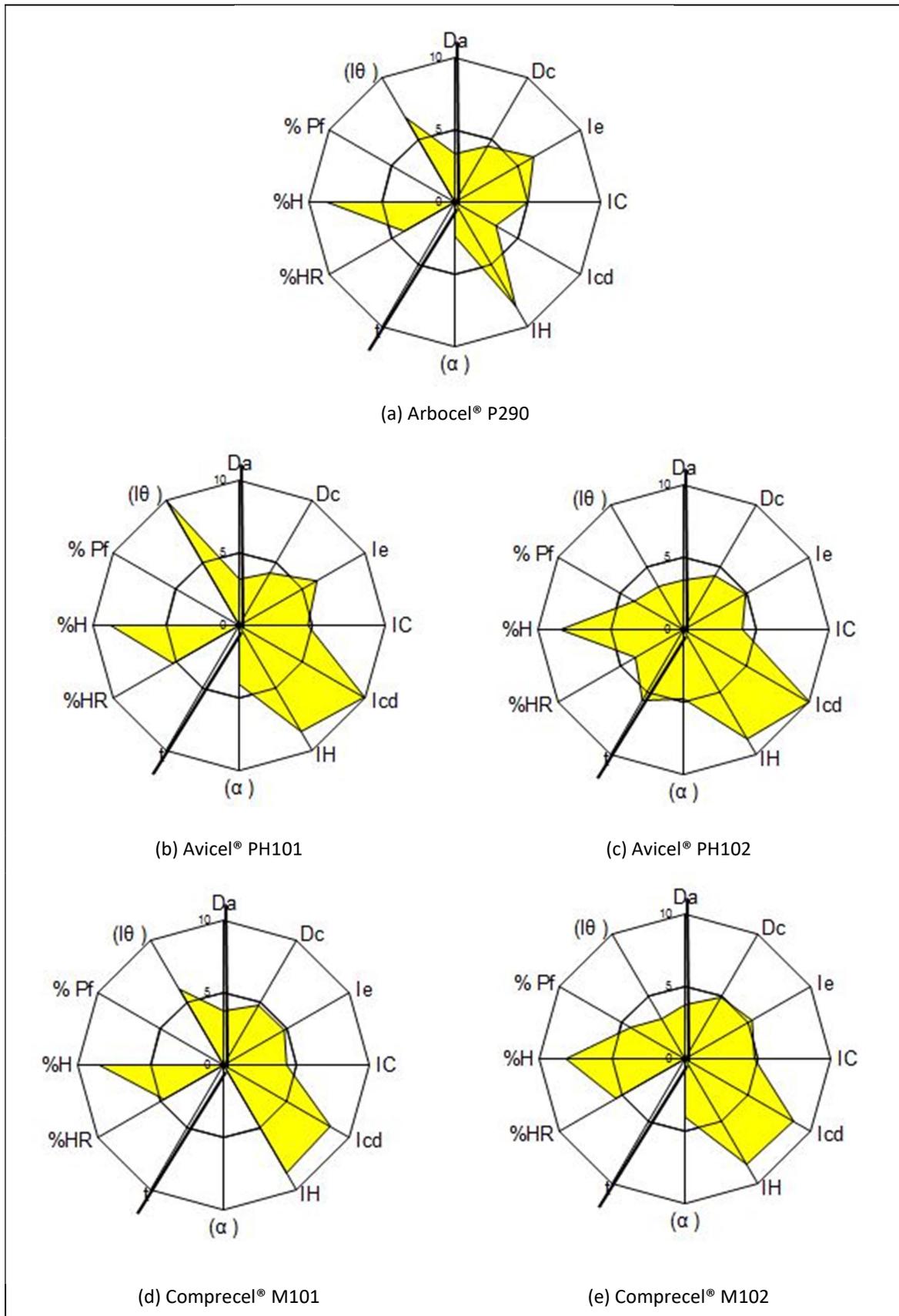


Figura 30 Diagramas SeDeM de los excipientes iniciales (continuación).

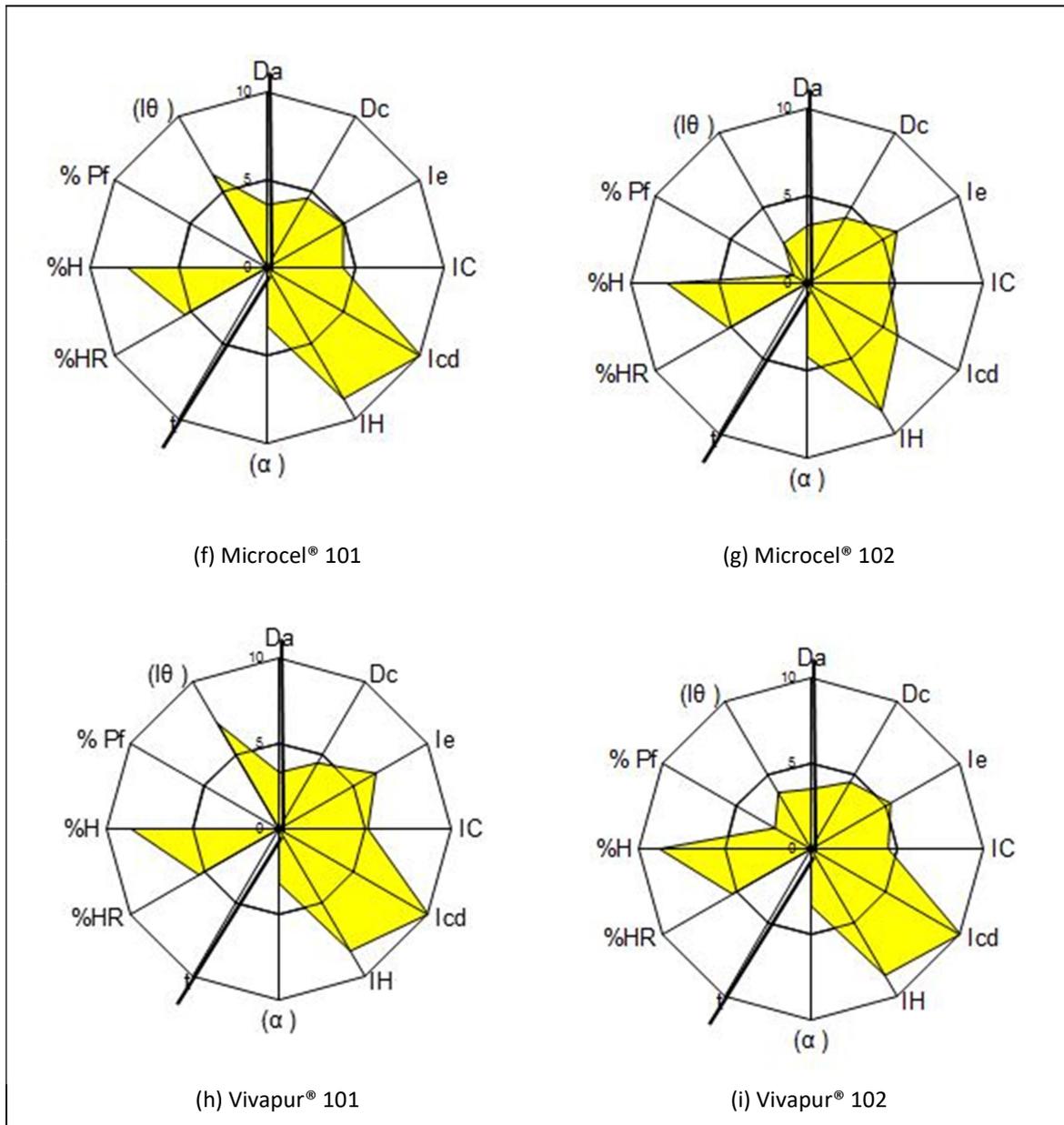


Figura 31 Diagramas SeDeM de los excipientes iniciales (continuación).

### 8.1.3 Celulosas microcristalinas y celulosa en polvo: caracterización de las partículas

La Tabla 12 muestra los resultados experimentales obtenidos en el análisis del tamaño de partícula ( $D_{V,10}$ ,  $D_{V,50}$ ,  $D_{V,90}$ ) y de la distribución del tamaño de partícula (*span*) para cada uno de los 8 tipos de celulosa microcristalina y de la celulosa en polvo seleccionadas. En esta tabla se incluyen también los valores de  $D_{V,50}$  ofrecidos en las características técnicas de cada fabricante para poder hacer una comparativa (*Blanver Farmoquímica LTDA; FMC Biopolymer; JRS Pharma GMBH & Co. KG; MingTai Chemical Co.LTD.*). A pesar de que algunos expertos en el campo de la determinación del tamaño de partícula que opinan que un solo valor no puede describir la distribución real del tamaño de partícula de una muestra,  $D_{V,50}$  es el parámetro más empleado y que resulta de mayor sencillez a la hora de dar un solo valor, puesto que indica que es el diámetro de volumen medio, donde el 50 % de la distribución está por debajo del resultado obtenido y el otro 50 % por encima de él. Otro parámetro de interés es el *span* el cual expresa la amplitud de la distribución del tamaño de partícula; el cual cuanto más se aproxime su valor a 1, más estrecha es la distribución del tamaño de partícula.

Así pues, los valores de  $D_{V,50}$  obtenidos experimentalmente para los excipientes Arbocel® P290, Vivapur® 101 y Vivapur® 102 son 76,44  $\mu\text{m}$ , 80,31  $\mu\text{m}$  y 103,21  $\mu\text{m}$  respectivamente, frente a los descritos en las características técnicas del fabricante, 80  $\mu\text{m}$ , 65  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$  también respectivamente: valores muy similares entre ellos. Avicel® PH101 y Avicel® PH102 presentan un  $D_{V,50}$  de 52,94  $\mu\text{m}$  y 106,30  $\mu\text{m}$ , valores también muy próximos a los ofrecidos en las características técnicas, 50  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$  respectivamente. Los resultados experimentales de  $D_{V,50}$  de Comprecel® M101 y Comprecel® M102 son 58,42  $\mu\text{m}$  y 90,38  $\mu\text{m}$  respectivamente, valores que se encuentran entre los 40-60  $\mu\text{m}$  para el tipo M101 y los 70-100  $\mu\text{m}$  para el tipo M102 que su fabricante indica como valores de tamaño de partícula medio de estos productos. Por último, Microcel® MC101 y Microcel® MC102 muestran unos resultados experimentales de  $D_{V,50}$  de 71,07  $\mu\text{m}$  y 94,59  $\mu\text{m}$  respectivamente frente a los 50  $\mu\text{m}$  para el tipo MC101 y 100  $\mu\text{m}$  para el tipo MC102. En la Figura 32 se representa gráficamente la distribución del tamaño de partícula del Arbocel® P290 (Figura 32 (a)) y de forma superpuesta la distribución del tamaño de partícula de las celulosas microcristalinas *grado 101* (Figura 32 (b)) y de las de *grado 102* (Figura 32 (c)).

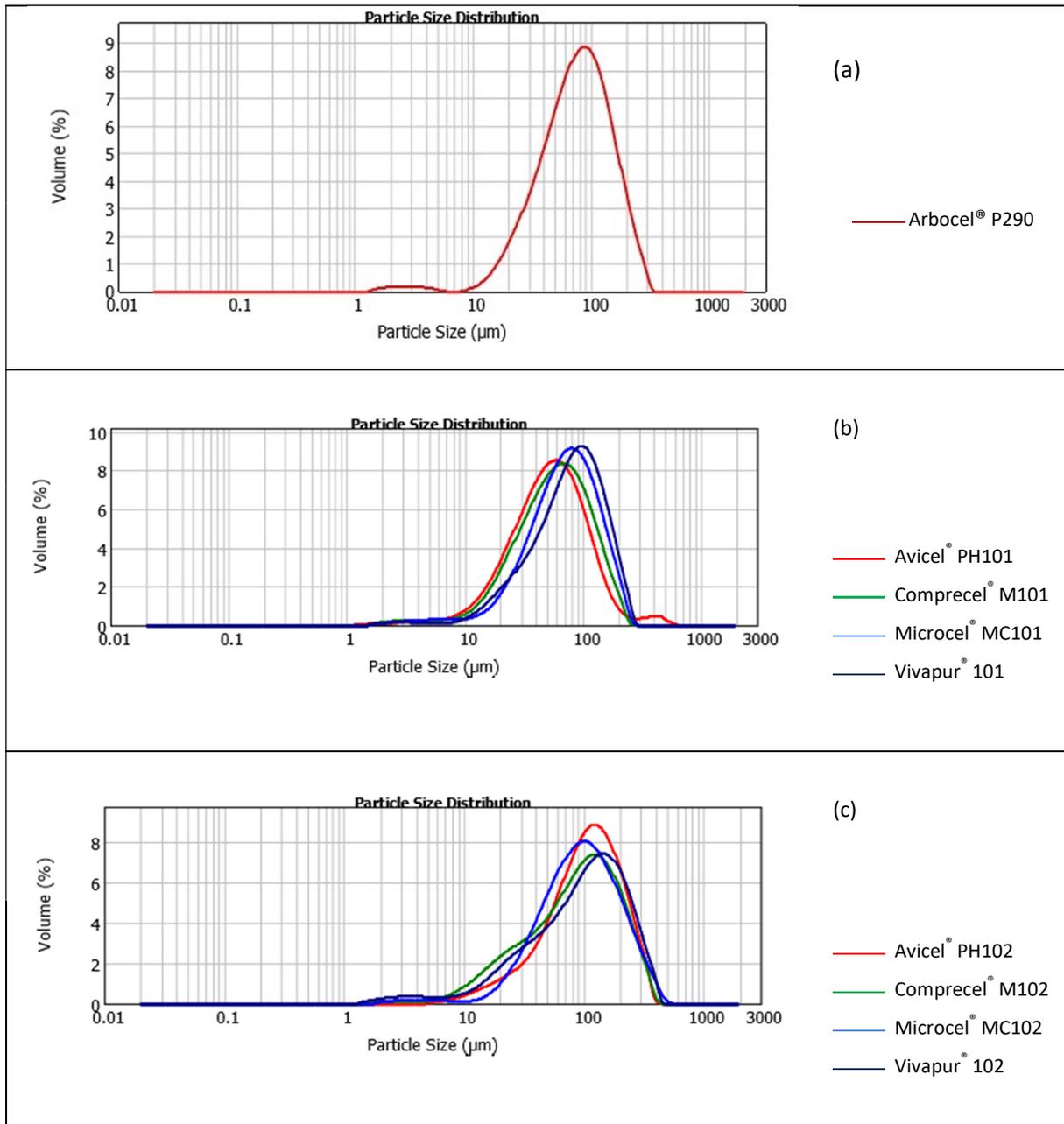
A excepción de Vivapur® 101 y Microcel® MC101, los cuales muestran cierta desviación de la  $D_{V,50}$  entre el valor experimental y el teórico, todos los resultados se corresponden prácticamente a los de sus fabricantes. Este hecho también prueba la precisión del método empleado para la determinación del tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula en el analizador de difracción láser.

En Figura 33 y Figura 34 se muestran las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de barrido, donde se observa la morfología en forma de fibras de las celulosas microcristalinas y en forma de fibras y ovillos para la celulosa en polvo.

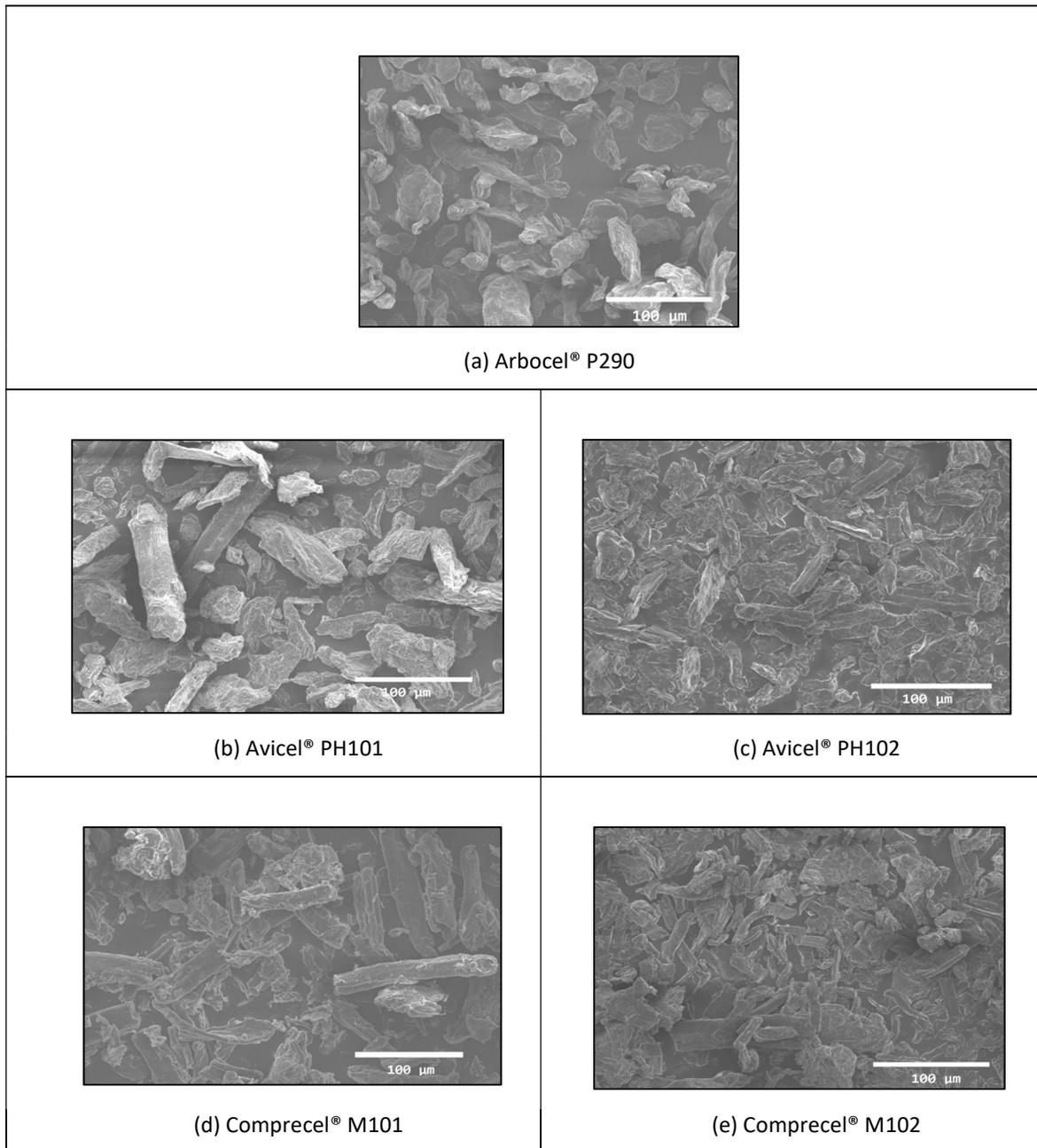
**Tabla 12** Distribución del tamaño de partícula y span de las partículas de los diferentes tipos de celulosas microcristalinas y celulosa en polvo seleccionadas determinados experimentalmente mediante difracción láser (media  $\pm$  SD, n = 3).

Media (n=3) $\pm$ SD	Fabricante	D <sub>V50</sub> /μm	D <sub>V10.3</sub> /μm	D <sub>V50.3</sub> /μm	D <sub>V90.3</sub> /μm	Span = (D <sub>V90</sub> - D <sub>V10</sub> ) / D <sub>V50</sub>
Arboce <sup>®</sup> P290	JRS Pharma GMBH & Co. KG	80	27.73 $\pm$ 0.06	76.44 $\pm$ 0.16	169.40 $\pm$ 1.31	1.85
Avicel <sup>®</sup> PH101	FMC Biopolymer	50	19.12 $\pm$ 0.36	52.94 $\pm$ 0.87	124.52 $\pm$ 3.08	1.99
Avicel <sup>®</sup> PH102		100	33.83 $\pm$ 0.57	106.30 $\pm$ 1.25	231.41 $\pm$ 3.39	1.86
Comprecel <sup>®</sup> M101	MingTai Chemical Co.LTD	40-60	20.34 $\pm$ 0.11	58.42 $\pm$ 0.18	133.46 $\pm$ 0.75	1.94
Comprecel <sup>®</sup> M102		70-100	20.47 $\pm$ 0.42	90.38 $\pm$ 2.36	223.83 $\pm$ 5.46	2.25
Microcel <sup>®</sup> MC101	Blanver Farmoquímica LTDA	50	26.49 $\pm$ 0.12	71.07 $\pm$ 0.29	151.78 $\pm$ 0.81	1.76
Microcel <sup>®</sup> MC102		100	33.83 $\pm$ 0.21	94.59 $\pm$ 0.61	234.01 $\pm$ 3.02	2.12
Vivapur <sup>®</sup> 101	JRS Pharma GMBH & Co. KG	65	26.21 $\pm$ 0.10	80.31 $\pm$ 0.15	167.15 $\pm$ 0.36	1.76
Vivapur <sup>®</sup> 102		100	22.17 $\pm$ 0.40	103.21 $\pm$ 1.86	252.20 $\pm$ 2.29	2.23

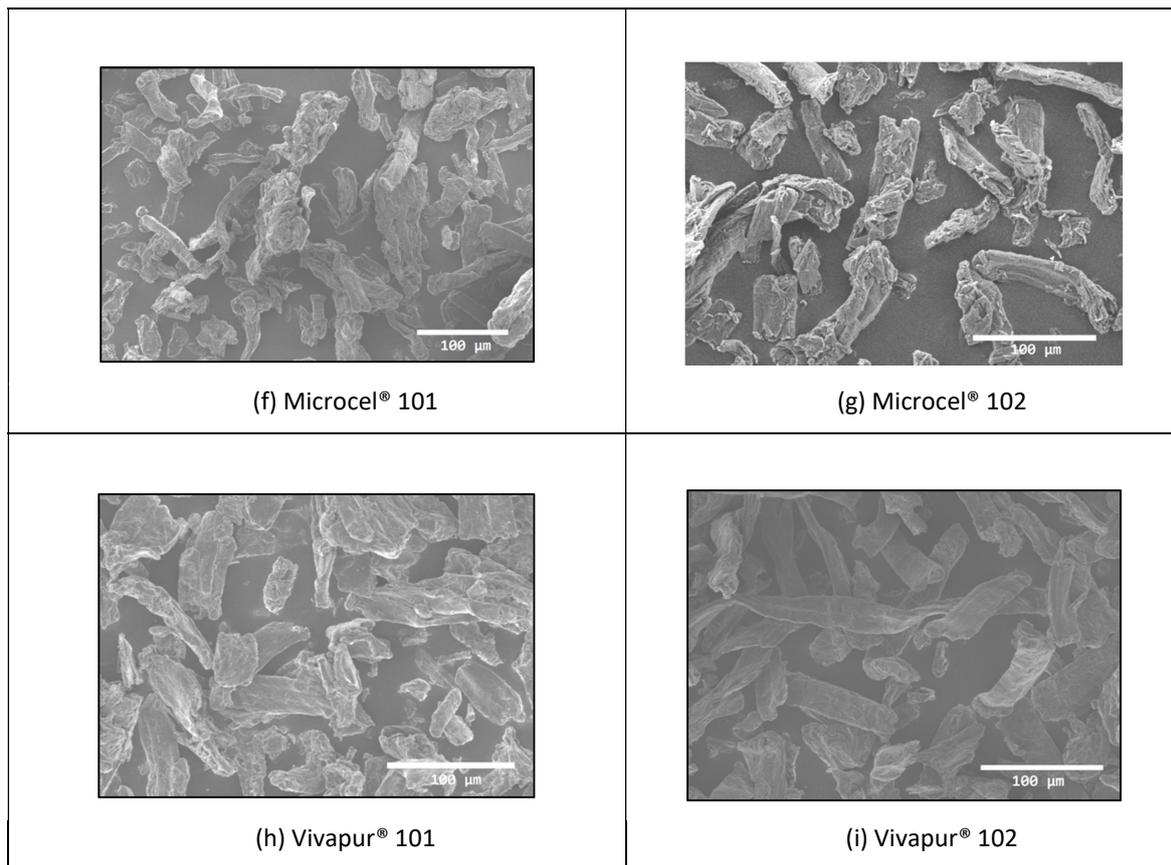
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Figura 32** Representaciones gráficas de la distribución del tamaño de partícula de la celulosa en polvo (a), las celulosas microcristalinas *grado 101* (b) y las de *grado 102* (c).



**Figura 33** Imágenes SEM de la celulosa en polvo (a), las celulosas microcristalinas grado 101 (b, d, f, h) y las de grado 102 (c, e, g, i).



**Figura 34** Imágenes SEM de la celulosa en polvo (a), las celulosas microcristalinas grado 101 (b, d, f, h) y las de grado 102 (c, e, g, i) (continuación).

## 8.2 Atomización de los excipientes iniciales

### 8.2.1 Ensayos preliminares

En primer lugar se realiza una serie de ensayos con el objetivo de conocer la concentración máxima de sólidos que puede disolverse o dispersarse correctamente de cada excipiente en agua de forma experimental. El rendimiento de los procesos de atomización es dependiente, entre otros factores, de la concentración en sólidos del líquido a atomizar.

Para ello, a una cantidad fija de agua se le adicionan cantidades conocidas de cada uno de los excipientes, manteniendo cada preparación con agitación continuada, hasta observar cambios en el aspecto de las soluciones y suspensiones, como precipitación, sedimentación o agregación. En Tabla 13 y Tabla 14 se muestra la concentración exceso alcanzada en los ensayos experimentales, a partir de la cual se perciben indicios de cambio en el aspecto. La agitación aplicada oscila entre 500-600 rpm para los excipientes solubles, y entre 600-1.000 rpm para los excipientes parcialmente solubles y prácticamente insolubles en agua.

Como ensayo complementario se determina el pH de las soluciones y suspensiones con la máxima concentración de sólidos aceptada y se compara bibliográficamente (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*) a modo de identificación de los excipientes (Tabla 13 y Tabla 14).

**Tabla 13** Ensayos preliminares de los excipientes iniciales en solución o dispersión

Excipiente	Máxima concentración sólidos (%)	pH bibliografía <sup>(1)</sup>	pH en solución/suspensión <sup>(2)(3)</sup>	Temperatura <sup>(2)(3)</sup> (°C)	Aspecto
Almidón pregelatinizado	10	4,5-7,0 (10% w/w aqueous dispersion)	5,70	25,0	Suspensión blanca
Almidón de maíz	25	4,0-7,0	5,14	25,0	Suspensión blanca, ligeramente beige
Calcio carbonato	30	9,0 (10% w/w aqueous dispersion)	9,38	24,0	Suspensión blanca
Calcio fosfato dibásico dihidrato	30	7,4 (20% slurry of Di-Tab <sup>®</sup> )	7,70	25,0	Suspensión blanca
Calcio fosfato tribásico	20	6,8 (20% slurry in water)	6,98	24,0	Suspensión blanca
Calcio lactato pentahidrato	5	6,0-8,5 (10% w/w aqueous solution of Puracel PP <sup>®</sup> )	7,02	24,0	Solución transparente e incolora
Magnesio trisilicato	20	ND	9,22	26,0	Suspensión blanca
Maltosa tipo I	20	4,5-6,5 (10% w/w aqueous solution)	6,45	23,5	Solución transparente e incolora
Maltosa tipo II	20	4,5-6,5 (for a 10% w/w aqueous solution)	5,67	24,0	Solución transparente e incolora
Manitol	10	ND	5,90	24,0	Solución transparente e incolora

**Tabla 14** Ensayos preliminares de los excipientes iniciales en solución o dispersión (continuación).

Excipiente (Tipo celulosa)	Máxima concentración sólidos (%)	pH bibliografía <sup>(1)</sup>	pH en solución/suspensión <sup>(2)(3)</sup>	Temperatura <sup>(2)(3)</sup> (°C)	Aspecto
Arbocel <sup>®</sup> P290	5		5,98	23,0	Suspensión blanca
Avicel <sup>®</sup> PH101	20		6,52	26,0	Suspensión blanca
Avicel <sup>®</sup> PH102	10		7,29	25,5	Suspensión blanca
Comprecel <sup>®</sup> M101	10		6,18	26,0	Suspensión blanca
Comprecel <sup>®</sup> M102	20	5,0-7,5 (10% w/w <i>aqueous dispersion</i> )	6,37	25,5	Suspensión blanca
Microcel <sup>®</sup> MC101	10		6,50	26,0	Suspensión blanca
Microcel <sup>®</sup> MC102	10		5,15	26,0	Suspensión blanca
Vivapur <sup>®</sup> 101	15		5,94	26,0	Suspensión blanca
Vivapur <sup>®</sup> 102	15		6,56	26,0	Suspensión blanca

<sup>(1)</sup> pH y descripción según monografías correspondientes de *Handbook of Pharmaceutical Excipients*<sup>(2)</sup> Media de n=2<sup>(3)</sup> Determinación de pH y temperatura de las soluciones y suspensiones con la concentración máxima de sólidos.

ND: No disponible

### 8.2.2 Preparación de las soluciones y suspensiones a atomizar

A partir de los ensayos experimentales previos basados en alcanzar la capacidad máxima de aceptación de sólidos en una cantidad determinada de agua, con el principal objetivo de obtener el mayor rendimiento posible en el proceso de atomización, se establecen las concentraciones de las diferentes suspensiones y soluciones (Tabla 15). Para los dos excipientes parcialmente solubles, almidón de maíz y almidón pregelatinizado se establece un 25 % y un 10 % respectivamente; para los excipientes prácticamente insolubles en agua, se fijan las siguientes concentraciones: 20 % para magnesio trisilicato y calcio fosfato tribásico, y un 30 % para calcio fosfato dibásico dihidrato y calcio carbonato. Tras pesar cada excipiente y ajustar con agua a la concentración correspondiente, se aplica agitación mecánica durante 10 minutos y se mantienen en agitación constante durante todo el proceso de atomización.

Para los excipientes solubles en agua, se establecen las siguientes concentraciones: 10 % para el manitol, 20 % para maltosa tipo I y tipo II, y 5 % para calcio lactato pentahidrato. Estos excipientes se pesan, se ajustan con agua hasta alcanzar las concentraciones indicadas y se aplica agitación magnética durante 5 minutos. Estas soluciones no requieren agitación durante el proceso de atomización.

Las preparaciones que muestran valores de viscosidad mayores son las suspensiones que contienen los excipientes prácticamente insolubles en agua, desde 31,43 mPa·s de la suspensión de magnesio trisilicato hasta los 44,60 mPa·s de la suspensión de calcio fosfato dibásico dihidrato. El resto de excipientes, solubles y parcialmente solubles en agua, muestran resultados de viscosidad aproximados (entre 16,23 mPa·s del manitol a 22,37 mPa·s de maltosa tipo I).

Tanto el contenido en sólidos como la viscosidad de las preparaciones líquidas son responsables, entre otros parámetros de proceso, del tamaño de la gota en la fase de atomización así como del tamaño de partícula del polvo atomizado final.

A pesar de que el estudio contempla la aplicación de la técnica de atomización del conjunto de las celulosas microcristalinas y la celulosa en polvo, no ha sido posible su ejecución. Las concentraciones de las suspensiones con estos excipientes han sido entre un 3 % y un 20 %.

**Tabla 15** Propiedades y características de las soluciones y suspensiones a atomizar.

Excipiente	Solubilidad en agua <sup>(1)</sup>	Concentración sólidos (%)	Tiempo agitación (min)	Agitación continua	Temperatura (°C)	Viscosidad (mPa·s) <sup>(2)</sup>	Aspecto
Almidón pregelatinizado	Parcialmente soluble	10	10	Sí	24,5	16,77	Suspensión blanca
Almidón de maíz	Parcialmente soluble	25	10	Sí	25,5	16,80	Suspensión blanca, ligeramente beige
Calcio carbonato	Prácticamente insoluble	30	10	Sí	25,0	30,77	Suspensión blanca
Calcio fosfato dibásico dihidrato	Prácticamente insoluble	30	10	Sí	25,0	44,60	Suspensión blanca
Calcio fosfato tribásico	Prácticamente insoluble	20	10	Sí	25,0	37,03	Suspensión blanca
Calcio lactato pentahidrato	Totalmente soluble	5	5	No	25,0	21,60	Solución transparente e incolora
Magnesio trisilicato	Prácticamente insoluble	20	10	Sí	25,0	31,43	Suspensión blanca
Maltosa tipo I	Totalmente soluble	20	5	No	24,5	22,37	Solución transparente e incolora
Maltosa tipo II	Totalmente soluble	20	5	No	20,0	19,57	Solución transparente e incolora
Manitol	Totalmente soluble	10	5	No	23,0	16,23	Solución transparente e incolora

<sup>(1)</sup> Según clasificación monografía de *Handbook of Pharmaceutical Excipients* y Farmacopea Europea (European Pharmacopeia, 2014a)

<sup>(2)</sup> Media de n=3 a 25,0 °C. Hold time y run time de 10 segundos, velocidad 500 rpm, spindle 04

### 8.2.3 Condiciones y respuestas de los procesos de atomización de los excipientes atomizados individualmente

En comparación con el resto de excipientes seleccionados y estudiados, ninguna de las celulosas ha podido ser atomizada con el tipo de atomizador empleado, el cual aplica nebulización neumática mediante pulverización estándar de dos fluidos; todas provocan obturación en la tobera de pulverización impidiendo el normal transcurso del proceso. Estos resultados se obtienen después de realizar diversos ensayos disminuyendo el contenido en sólidos de las muestras a atomizar y variando algunas de las condiciones de atomización como la temperatura de entrada y el flujo de alimentación. En la bibliografía específica en la que se publican artículos sobre tipos de celulosas atomizadas se hallan principalmente estudios que utilizan otros tipos de atomización diferentes al empleado en el presente estudio (*Limwong, Sutanthavibul & Kulvanich, 2004; Rojas & Kumar, 2011*) o utilizando nebulización neumática mediante pulverización estándar de dos fluidos pero a partir de celulosas nanofibrilares (*Kolakovic et al., 2011, 2012; Peng, 2012*). No obstante, ninguno de ellos descarta la atomización por nebulización neumática como método de atomización para este tipo de excipientes.

Las atomizaciones de las soluciones y suspensiones se realizan en una sala a temperatura ambiente manteniendo una aspiración del 100 % (40 m<sup>3</sup>/h) para maximizar la velocidad de separación del ciclón, un caudal de aire de pulverización de 475 L/h y un *nozzle cleaner* (desobturador) en posición 2-3. Los parámetros variables entre las respectivas atomizaciones de las soluciones y suspensiones son el contenido en sólidos, la temperatura de entrada del aire y el rendimiento de la bomba peristáltica. Algunas de estas condiciones se establecen siguiendo bibliografía específica (*Bilancetti et al., 2010; Gharsallaoui et al., 2007; Hulse et al., 2009; Littringer et al., 2013; Masters, 1991*) y otras se establecen de forma experimental. Los *inputs* de los procesos se muestran en la Tabla 16. La conjunción de estos parámetros, además de los propios de cada material, proporciona los siguientes resultados *output* de los procesos de atomización que se muestran en la Tabla 17. La temperatura de salida depende directamente de la temperatura de entrada, de la velocidad de alimentación del líquido y del contenido en sólidos de la muestra; la temperatura de salida es la que controla finalmente la humedad residual del producto resultante. Como principales índices de los procesos se calcula el rendimiento que es la relación entre la cantidad total de partículas obtenidas entre la cantidad total de sólidos atomizados, la velocidad de atomización que es la relación entre la cantidad total de solución o suspensión atomizada entre el tiempo total de atomización, y la eficiencia de secado que es la relación entre la cantidad total de sólidos atomizados entre el tiempo de atomización.

**Tabla 16** Condiciones de los procesos de atomización de los excipientes iniciales en solución o suspensión.

Excipiente en solución/suspensión	Concentración sólidos (%)	T entrada (°C)	Aspiración (%)	Rendimiento bomba peristáltica (%)	Caudal aire pulverización (L/h)
Almidón pregelatinizado	10	130	100	10	475
Almidón de maíz	25	130	100	10	475
Calcio carbonato	30	150	100	13	475
Calcio fosfato dibásico dihidrato	30	160	100	7	475
Calcio fosfato tribásico	20	150	100	13	475
Calcio lactato pentahidrato	5	170	100	10	475
Magnesio trisilicato	20	160	100	10	475
Maltosa tipo I	20	130	100	10	475
Maltosa tipo II	20	130	100	10	475
Manitol	10	140	100	13	475

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Debido a que los materiales iniciales, las concentraciones en solución y suspensión, las temperaturas del aire de entrada y el rendimiento de la bomba peristáltica son diferentes para cada caso, los resultados de atomización deben tratarse individualmente como a proceso se refieren. En el siguiente apartado se analizan las características de las partículas obtenidas. En general, la optimización de todos estos parámetros se lleva a cabo habitualmente empleando el método ensayo y error para los procesos; los procesos se inician fijando condiciones para los mismos productos en estudio o similares (*American Institute of Chemical Engineers, 2003*).

En Tabla 17 se puede observar cómo después del proceso de atomización con las condiciones particulares de cada excipiente en solución o suspensión, por un lado maltosa tipo I, maltosa tipo II, calcio carbonato, calcio fosfato tribásico y manitol presentan valores de humedad relativa que prácticamente no han variado, ya que casi no hay diferencia entre el excipiente inicial y el producto atomizado para cada caso.

Por otro lado, los excipientes que presentan una reducción del contenido en agua, más o menos significativa, tras el proceso de atomización son el almidón de maíz (de 12,71 % a 8,18 %), calcio fosfato dibásico dihidrato (de 1,64 % a 0,69 %), calcio lactato pentahidrato (de 25,07 % a 7,64 %) y magnesio trisilicato (de 18,71 % a 15,13 %). Estos dos últimos excipientes inicialmente tienen un valor de humedad relativa considerablemente elevado. El calcio lactato pentahidrato muestra una reducción muy marcada, ya que el agua presente en mayor proporción es de interposición y al entrar en contacto con la corriente de aire calefactado este excipiente se deshidrata rápidamente perdiendo parte de su cristalinidad (*Rowe et al., 2012*). Después de la atomización, el magnesio trisilicato no muestra una pérdida tan significativa como el excipiente anterior, puesto que el agua que forma parte de esta molécula constituye la propia humedad de equilibrio. El único caso en el que la humedad relativa del excipiente se ve incrementada tras la atomización es el almidón pregelatinizado, donde se pasa de un valor de 6,50 % a un valor de 9,43 %. Este hecho es atribuible a la gran higroscopicidad que presentan en general los almidones pregelatinizados.

**Tabla 17** Respuestas de los procesos de atomización de los excipientes iniciales en solución o suspensión.

Excipiente en solución/suspensión	T salida (°C) <sup>(1)</sup>	Tiempo proceso (min)	Rendimiento (%)	Velocidad de atomización (g/h)	Eficiencia de secado (g/h)	Contenido en agua (%)	
						Inicial	Atomizado
Almidón de maíz	76	40	60	298,5	74,6	12,71	8,18
Almidón pregelatinizado	73	38	37	317,5	31,8	6,50	9,43
Calcio carbonato	77	30	67	400,0	120,0	0,00	0,56
Calcio fosfato dibásico dihidrato	81	80	63	150,4	45,1	1,64	0,69
Calcio fosfato tribásico	80	30	78	400,0	80,0	4,65	4,67
Calcio lactato pentahidrato	75	52	53	229,9	11,5	25,07	7,64
Magnesio trisilicato	75	55	75	217,4	43,5	18,71	15,13
Maltosa tipo I	76	63	51	190,5	38,1	5,78	5,60
Maltosa tipo II	69	55	44	217,4	43,5	4,24	4,67
Manitol	65	43	84	277,8	27,8	0,08	0,13

<sup>(1)</sup> Promedio de los valores de temperatura de salida durante el proceso

### 8.2.4 Caracterización de las micropartículas obtenidas por atomización *versus* las partículas de los excipientes iniciales

La Tabla 18 muestra la distribución del tamaño de partícula en forma del porcentaje del volumen de las partículas que se encuentran por debajo del valor indicado ( $D_{v,10}$ ,  $D_{v,50}$ ,  $D_{v,90}$ ) y el factor *span*. Las imágenes Figura 36-Figura 35 muestran la morfología de las partículas de cada uno de los excipientes iniciales en comparación con su análogo atomizado y un gráfico comparativo de la distribución del tamaño de partícula de cada excipiente y de su respectivo atomizado bajo las condiciones establecidas y descritas en el apartado anterior.

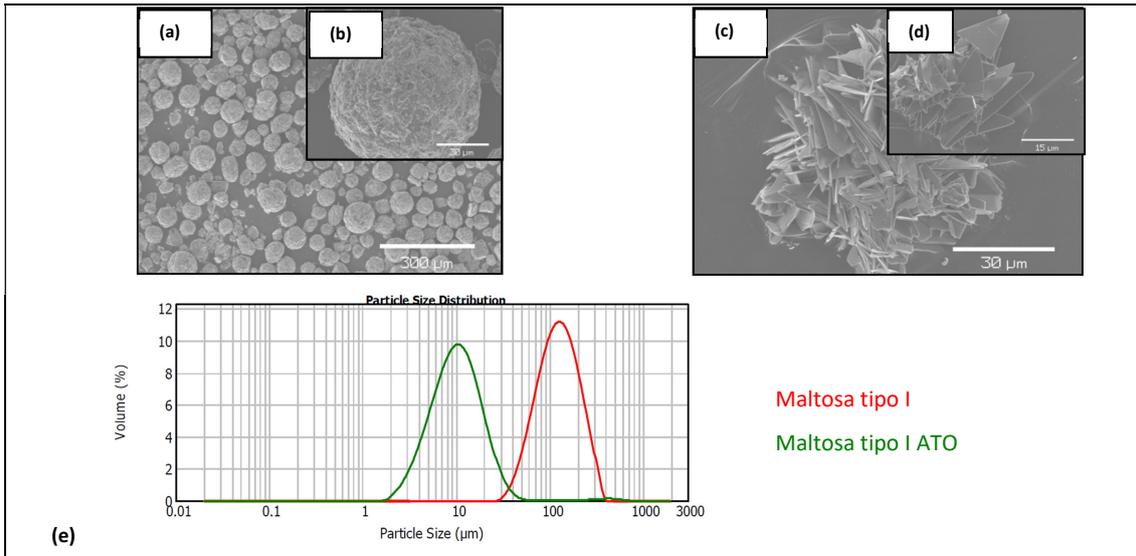
**Tabla 18** Distribución del tamaño de partícula y *span* de los excipientes iniciales y de sus atomizados determinados experimentalmente mediante difracción láser (media  $\pm$  SD, n = 3).

Excipiente	Tamaño y distribución de tamaño de partícula			
	$D_{V10.3}/\mu\text{m}$	$D_{V50.3}/\mu\text{m}$	$D_{V90.3}/\mu\text{m}$	Span = $(D_{V,90} - D_{V,10})/ D_{V,50}$
Almidón de maíz	10,26 $\pm$ 0,22	19,00 $\pm$ 0,12	35,11 $\pm$ 1,02	1,31
Almidón de maíz ATO	8,84 $\pm$ 0,04	13,12 $\pm$ 0,07	19,21 $\pm$ 0,12	0,79
Almidón pregelatinizado	12,13 $\pm$ 0,03	36,16 $\pm$ 0,29	148,35 $\pm$ 2,88	3,77
Almidón pregelatinizado ATO	9,51 $\pm$ 0,63	17,14 $\pm$ 1,03	29,69 $\pm$ 1,67	1,18
Calcio carbonato	2,26 $\pm$ 0,03	6,46 $\pm$ 0,05	14,40 $\pm$ 0,03	1,88
Calcio carbonato ATO	2,16 $\pm$ 0,00	6,05 $\pm$ 0,02	13,56 $\pm$ 0,00	1,89
Calcio fosfato dibásico dihidrato	3,99 $\pm$ 0,38	15,25 $\pm$ 0,80	35,67 $\pm$ 0,69	2,08
Calcio fosfato dibásico dihidrato ATO	2,48 $\pm$ 0,06	7,46 $\pm$ 0,25	20,97 $\pm$ 0,20	2,48
Calcio fosfato tribásico	3,91 $\pm$ 0,08	21,06 $\pm$ 0,10	47,54 $\pm$ 0,17	2,07
Calcio fosfato tribásico ATO	2,76 $\pm$ 0,02	11,34 $\pm$ 0,13	30,64 $\pm$ 0,04	2,46
Calcio lactato pentahidrato	92,96 $\pm$ 0,37	195,42 $\pm$ 0,55	371,09 $\pm$ 1,27	1,42
Calcio lactato pentahidrato ATO	3,47 $\pm$ 0,06	6,02 $\pm$ 0,12	10,32 $\pm$ 0,25	1,14
Magnesio trisilicato.	2,49 $\pm$ 0,01	5,59 $\pm$ 0,03	11,93 $\pm$ 0,09	1,69
Magnesio trisilicato ATO	2,60 $\pm$ 0,06	5,79 $\pm$ 0,13	12,13 $\pm$ 0,20	1,65
Maltosa tipo I	62,02 $\pm$ 0,23	123,52 $\pm$ 0,20	234,28 $\pm$ 0,71	1,40
Maltosa tipo I ATO	4,44 $\pm$ 0,14	10,05 $\pm$ 0,19	21,61 $\pm$ 2,30	1,71
Maltosa tipo II	31,32 $\pm$ 0,21	96,28 $\pm$ 0,44	237,73 $\pm$ 5,17	2,89
Maltosa tipo II ATO	8,89 $\pm$ 0,22	19,92 $\pm$ 0,83	38,08 $\pm$ 2,52	1,47
Manitol	12,27 $\pm$ 0,09	63,50 $\pm$ 0,23	192,36 $\pm$ 3,71	2,84
Manitol ATO	4,49 $\pm$ 0,01	7,65 $\pm$ 0,02	12,94 $\pm$ 0,05	1,10

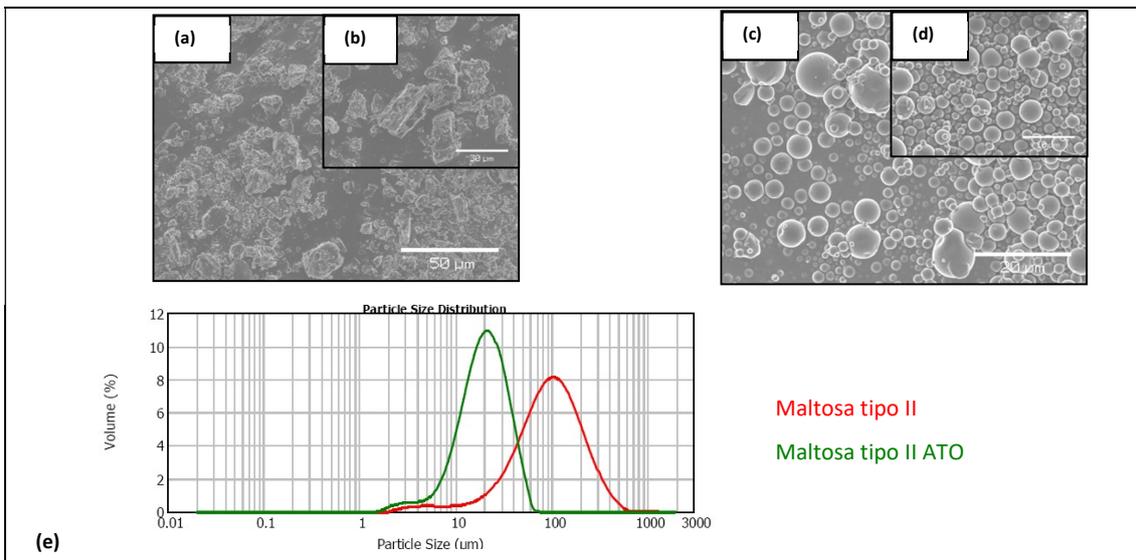
Los cambios más significativos en cuanto a disminución de tamaño de partícula y morfología después de la atomización los muestran los excipientes pertenecientes al grupo de los solubles en agua. Maltosa tipo I es un producto atomizado (maltosa atomizada) actualmente comercializado (SPI Pharma). El volumen de diámetro medio es de 123,52  $\mu\text{m}$  frente a los 10,05  $\mu\text{m}$  de maltosa tipo I tras proceso de atomización (Tabla 18); en este estudio se realiza una reatomización del producto de partida. En el gráfico representado (Figura 36(e)) se observa la reducción del tamaño de partícula del excipiente inicial. Tanto maltosa tipo I como su análogo atomizado, muestran curvas con un perfil de distribución de tamaño de partícula simétrico. La doble atomización bajo las condiciones establecidas de maltosa tipo I provoca una modificación en la morfología de la partícula: el excipiente inicial presenta una morfología de partícula claramente esférica y con una cierta porosidad, similar a un ovillo (Figura 36(a), (b)), mientras que su atomizado presenta un tipo de partícula totalmente diferente, ya que es de carácter plano y triangular (Figura 36(d)) con una gran tendencia a agruparse formando una estructura muy peculiar asemejándose a la de una estrella (Figura 36(c)), probablemente debido a una recristalización del material a diferente morfología.

Al comparar los resultados de maltosa tipo I con los de maltosa tipo II, se observa que el comportamiento de ambos excipientes difiere totalmente, a pesar de ser maltosa en los dos casos. El valor obtenido en volumen de diámetro medio ( $D_{v,50}$ ) de maltosa tipo II inicial es de 96,28  $\mu\text{m}$  y el de su análogo atomizado es de 19,92  $\mu\text{m}$  (Tabla 18), provocando así una reducción del tamaño de partícula de casi 5 veces. La amplitud de la distribución del tamaño de partícula de maltosa tipo II es de 2,89, siendo superior a la encontrada en maltosa tipo I (1,40), hecho que se confirma al observar la irregularidad de la morfología de maltosa tipo II cristalina (Figura 37 (a), (b)) (fragmentos tronco-cónicos, cúbicos, etc). Además de haber reducido considerablemente su tamaño de partícula respecto al excipiente inicial, maltosa tipo II atomizada muestra un cambio muy significativo en la morfología de partícula, apareciendo partículas esféricas (Figura 37 (c), (d)) y presentando un valor de *span* de 1,47, lo que significa que la distribución de tamaño de partícula es más estrecha que su análogo sin atomizar (*span* 2,89) (Tabla 18).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

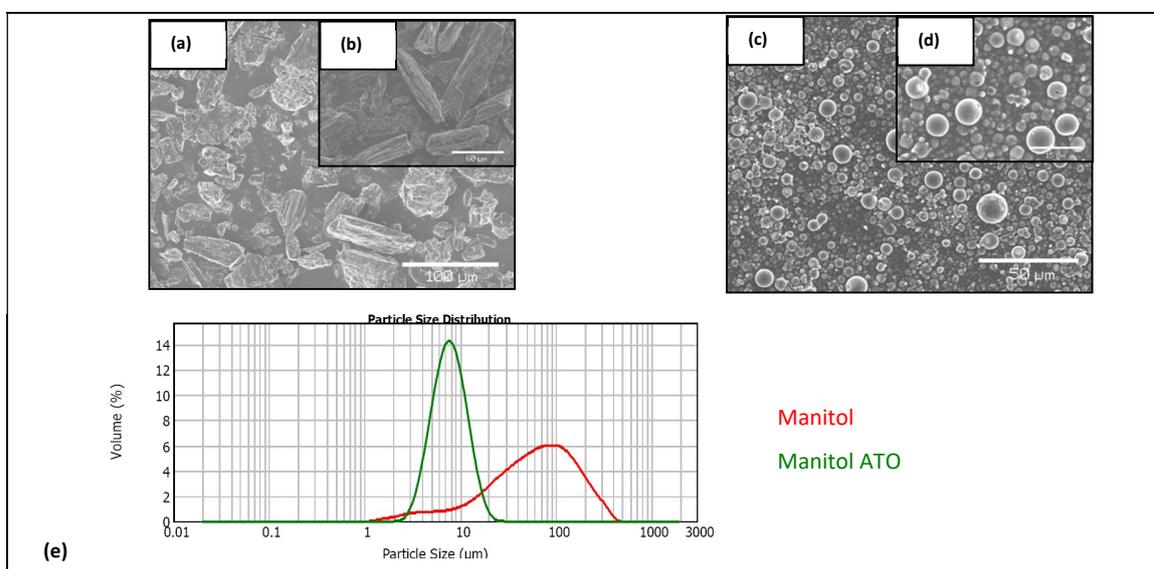


**Figura 36** Imágenes SEM de maltosa tipo I ((a), (b)) y de maltosa tipo I tras atomización ((c), (d)). Distribución del tamaño de partícula del excipiente antes y después de ser atomizado (e).



**Figura 37** Imágenes SEM de maltosa tipo II ((a), (b)) y de maltosa tipo II tras atomización ((c), (d)). Distribución del tamaño de partícula del excipiente antes y después de ser atomizado (e).

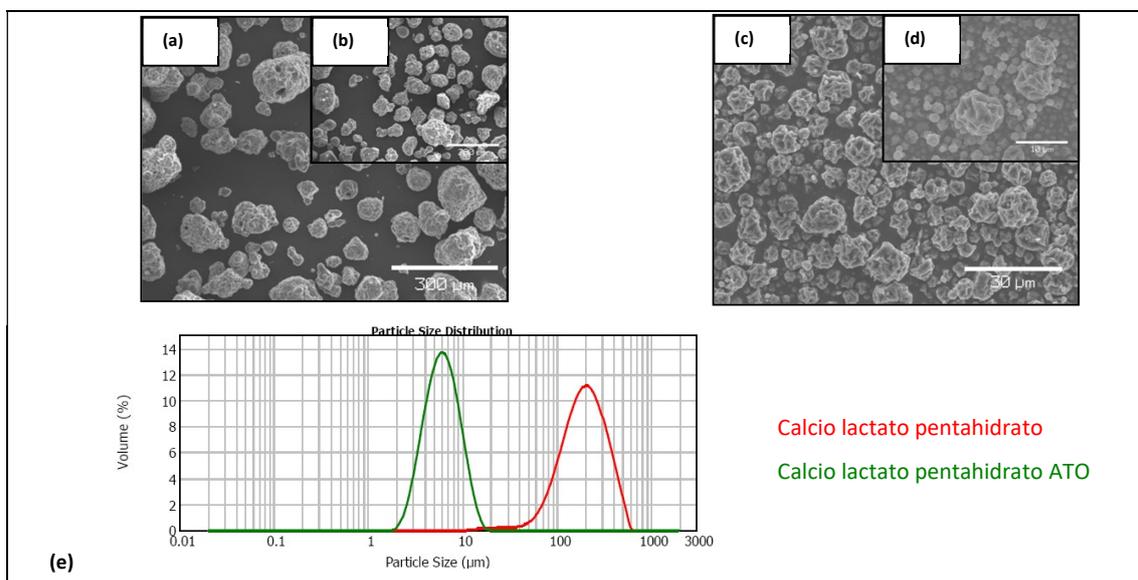
El manitol también presenta una evidente disminución del tamaño de partícula y un cambio en la morfología de las partículas después de someterlo a un proceso de atomización bajo las condiciones establecidas. Inicialmente presenta un valor de  $D_{v,50}$  de 63,50  $\mu\text{m}$  y posteriormente de 7,65  $\mu\text{m}$ . El factor *span* muestra una gran diferencia en la distribución del tamaño de partícula puesto que para manitol se obtiene un valor de 2,84 y para su atomizado un valor de 1,10 (Tabla 18). Esto se justifica mediante dos evidencias: los gráficos superpuestos de ambos productos (Figura 38 (e)) muestran que el manitol atomizado presenta una curva simétrica y el inicial una curva asimétrica negativa (o a la izquierda), y que la morfología de la partícula del excipiente inicial presenta formas tronco-cónicas y fragmentos (Figura 38 (a), (b)), mientras que su atomizado presenta partículas esféricas muy regulares entre ellas (Figura 38 (c), (d)).



**Figura 38** Imágenes SEM de manitol ((a), (b)) y de manitol tras atomización ((c), (d)). Distribución del tamaño de partícula del excipiente antes y después de ser atomizado (e).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Respecto al calcio lactato pentahidrato, también se observa una gran disminución en el tamaño de partícula. El  $D_{v,50}$  del excipiente inicial presenta un valor de 195,42  $\mu\text{m}$  frente a los 6,02  $\mu\text{m}$  del atomizado (Tabla 18). A pesar de la gran diferencia de tamaño de partícula observada, la distribución del tamaño de partícula del excipiente inicial y del atomizado es regular, puesto que los dos presentan curvas prácticamente simétricas (Figura 39 (e)) con valores de *span* de 1,42 para el excipiente inicial y de 1,14 para su atomizado (Tabla 18). El calcio lactato pentahidrato inicial presenta una morfología de partícula prácticamente esférica, de mayor o menor tamaño y con poros en su superficie (Figura 39 (a), (b)), mientras que su atomizado tiene una morfología esférica regular con una serie de concavidades en su superficie (Figura 39 (c), (d)) inexistentes en el excipiente inicial.

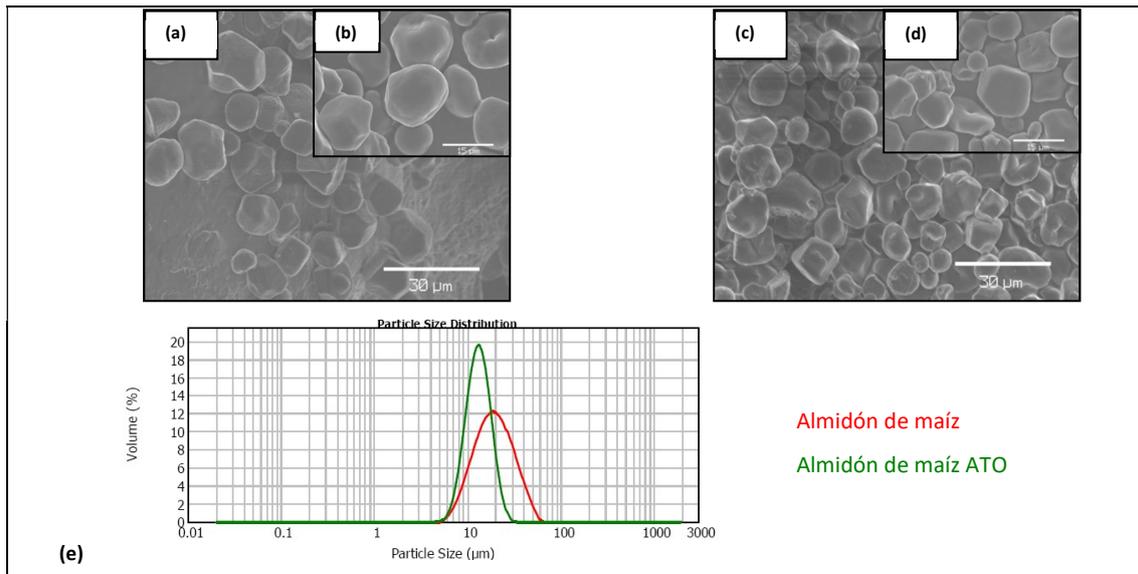


**Figura 39** Imágenes SEM de calcio lactato pentahidrato ((a), (b)) y de calcio lactato pentahidrato tras atomización ((c), (d)). Distribución del tamaño de partícula del excipiente antes y después de ser atomizado (e).

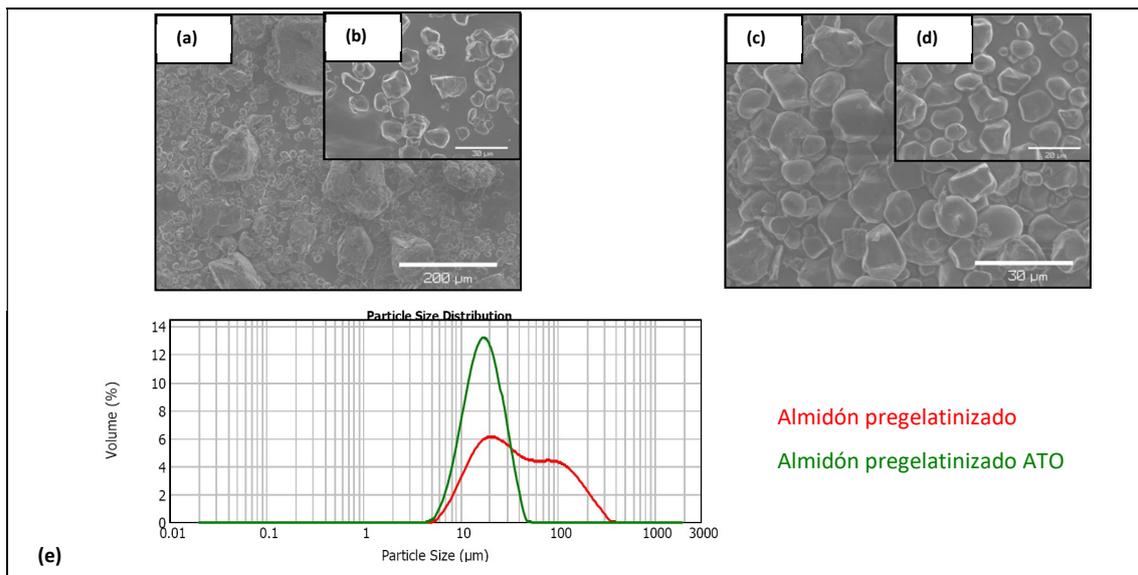
El grupo de los excipientes parcialmente solubles en agua presentan un comportamiento diferente al grupo de los solubles en agua. El almidón de maíz muestra inicialmente un  $D_{v,50}$  de 19,00  $\mu\text{m}$  y posteriormente de 13,12  $\mu\text{m}$  (Tabla 18), disminución poco marcada si se compara con el grupo de excipientes solubles en agua. En cuanto a la morfología de la partícula tampoco se observan grandes cambios, puesto que tanto el almidón de maíz inicial como su atomizado presentan pequeñas partículas esféricas/poliédricas con ciertas concavidades (Figura 40 (a)-(d)). Sí es destacable el cambio en la distribución del tamaño de partícula ya que aunque ambos presentan valores de *span* próximos a 1 (1,31 para el inicial y 0,79 para el atomizado) (Tabla 18), en el gráfico superpuesto se observa una diferencia en el perfil de las curvas obtenidas (Figura 40 (e)). Ambos presentan curvas simétricas, pero el almidón de maíz inicial tiene una amplitud mayor de la distribución de las partículas con respecto a la de su análogo atomizado, el cual presenta el total de la población de las partículas en un rango mucho más estrecho que el excipiente inicial.

El almidón pregelatinizado difiere del almidón de maíz, ya que el valor  $D_{v,50}$  se encuentra reducido en algo más de la mitad después de la atomización (36,16  $\mu\text{m}$  para el inicial y 17,14  $\mu\text{m}$  para el atomizado) (Tabla 18). Además, el perfil de distribución de tamaño de partícula es mucho más regular tras la atomización; el inicial presenta una curva totalmente asimétrica con una distribución de tamaño de partícula irregular y muy amplia (Figura 41 (e)), hecho confirmado con los valores *span* obtenidos: 3,77 para almidón pregelatinizado y 1,18 para su atomizado (Tabla 18). Las imágenes obtenidas por SEM, muestran una morfología de partícula similar a lo que sucede con el almidón de maíz: las partículas presentan una forma esférica/poliédrica con ciertas concavidades (Figura 41 (a)-(d)).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



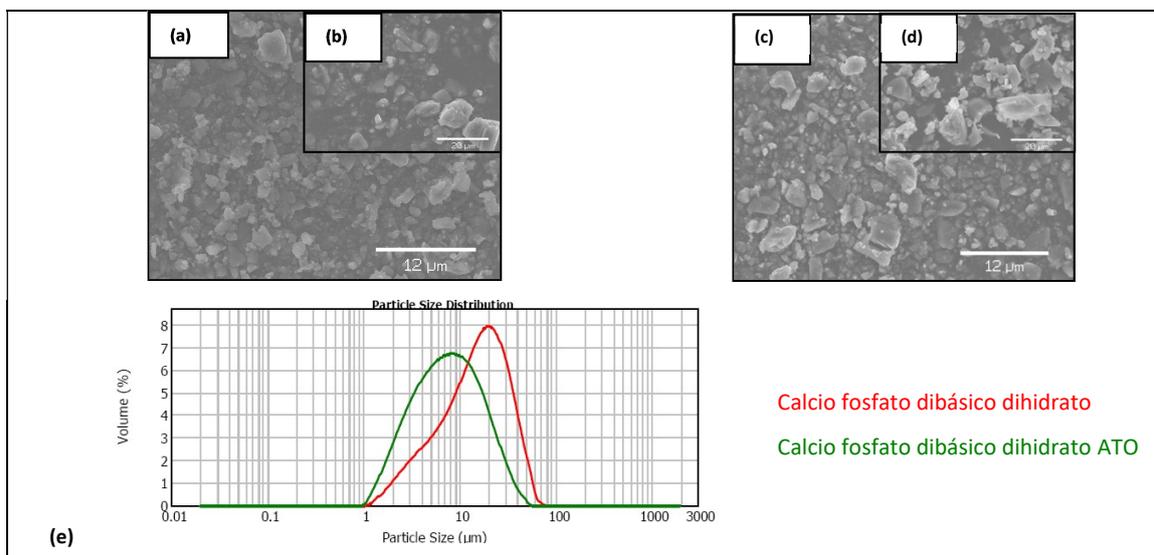
**Figura 40** Imágenes SEM de almidón de maíz ((a), (b)) y de almidón de maíz tras atomización ((c), (d)). Distribución del tamaño de partícula del excipiente antes y después de ser atomizado (e).



**Figura 41** Imágenes SEM de almidón pregelatinizado ((a), (b)) y de almidón pregelatinizado tras atomización ((c), (d)). Distribución del tamaño de partícula del excipiente antes y después de ser atomizado (e).

El grupo de excipientes prácticamente insolubles en agua presenta un comportamiento después de la atomización diferente al de los otros dos grupos de excipientes. Dos de estos excipientes, calcio fosfato dibásico dihidrato y calcio fosfato tribásico, muestran cierta modificación tras la atomización; los otros dos excipientes, calcio carbonato y magnesio trisilicato permanecen prácticamente inalterados.

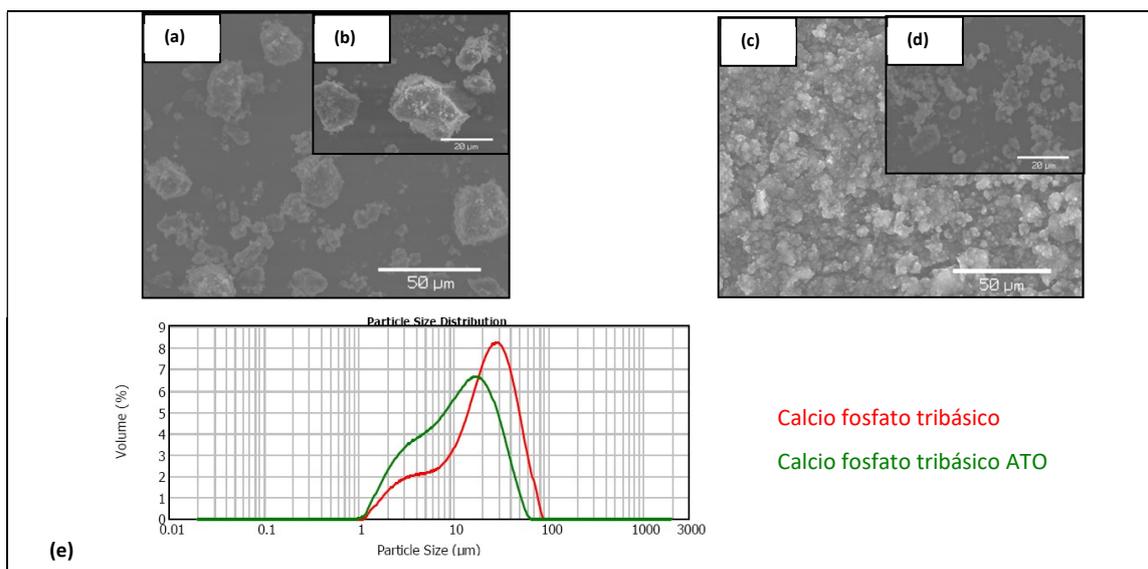
El calcio fosfato dibásico dihidrato inicial presenta un valor de  $D_{v,50}$  de  $15,25 \mu\text{m}$  y su análogo atomizado un de  $7,46 \mu\text{m}$  (Tabla 18). A pesar de haber reducido a la mitad el diámetro de volumen medio después de la atomización, el factor *span* obtenido proporciona unos resultados similares e indicativos de cierta amplitud en la distribución de tamaño de partícula (2,08 para el inicial y 2,48 para el atomizado) (Tabla 18). Aunque amplio, el proceso de atomización proporciona un perfil de curva simétrico (Figura 42 (e)). La morfología de partícula de este excipiente se muestra inalterada después de la atomización: las partículas son cristalinas con forma irregular (Figura 42 (a)-(d)).



**Figura 42** Imágenes SEM de calcio fosfato dibásico dihidrato ((a), (b)) y de calcio fosfato dibásico dihidrato tras atomización ((c), (d)). Distribución del tamaño de partícula del excipiente antes y después de ser atomizado (e).

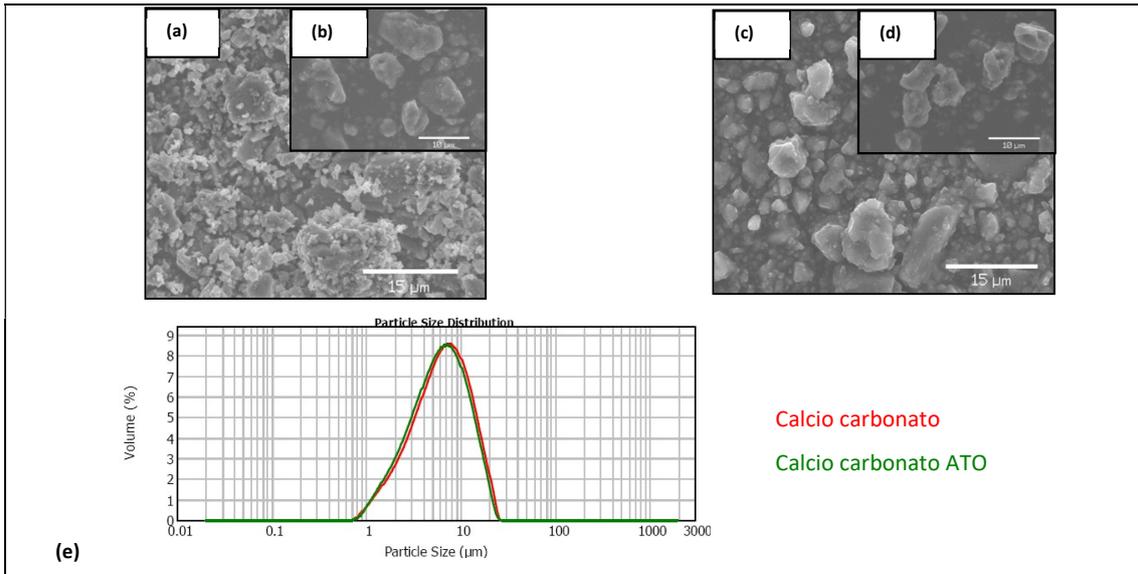
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El calcio fosfato tribásico inicial presenta un valor de  $D_{v,50}$  de 21,06  $\mu\text{m}$  y después de la atomización un valor de 11,34  $\mu\text{m}$ . El factor *span* obtenido también proporciona resultados indicativos de cierta amplitud en la distribución de tamaño de partícula para el inicial y el atomizado (2,07 y 2,46 respectivamente) (Tabla 18). A diferencia del calcio fosfato dibásico dihidrato, las dos curvas obtenidas en la distribución del tamaño de partícula de calcio fosfato tribásico inicial y atomizado muestran un perfil asimétrico e irregular (Figura 43(e)). Este excipiente es el único que tras el proceso de atomización, muestra una curva de distribución de tamaño de partícula mucho más irregular e inestable que el resto de excipientes estudiados. La morfología de las partículas también se mantiene inalterada después de la atomización (Figura 43 (a)-(d)).

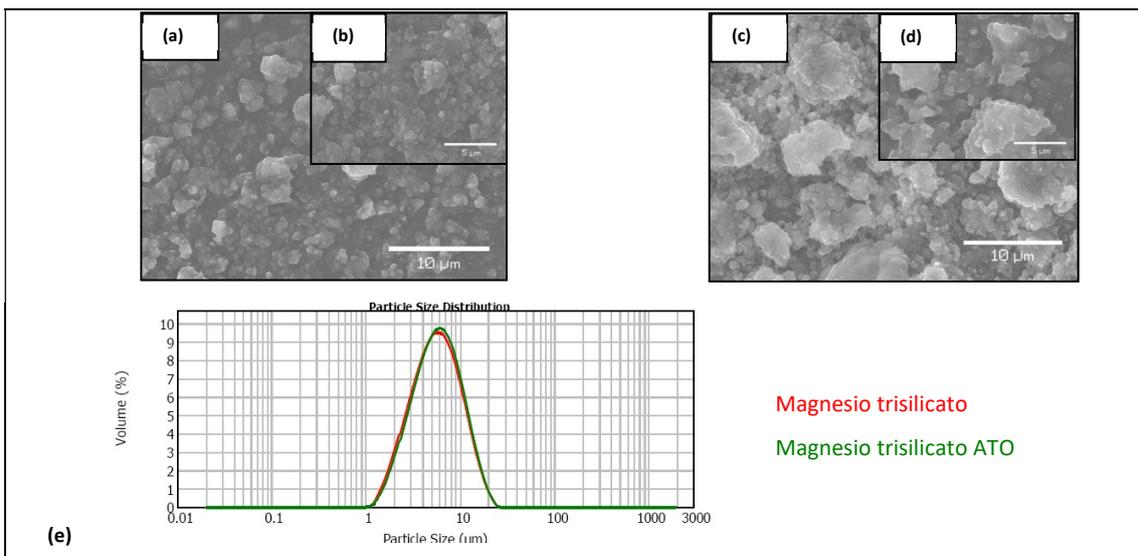


**Figura 43** Imágenes SEM de calcio fosfato tribásico ((a), (b)) y de calcio fosfato tribásico tras atomización ((c), (d)). Distribución del tamaño de partícula del excipiente antes y después de ser atomizado (e).

El calcio carbonato y el magnesio trisilicato se mantienen inalterados después de la atomización. Así pues, el calcio carbonato inicial presenta un valor de  $D_{v,50}$  de 6,46  $\mu\text{m}$  y el producto atomizado de 6,05  $\mu\text{m}$ , con unos resultados de *span* de 1,88 y 1,89 respectivamente (Tabla 18), mostrando curvas prácticamente solapadas en el gráfico de la distribución del tamaño de partícula (Figura 44 (e)). Las imágenes obtenidas mediante microscopía de barrido electrónico (Figura 44(a)-(d)) también muestran inalterabilidad en la morfología de las partículas después de la atomización: se mantiene una forma irregular de los cristales con cierta tendencia a la agregación. El magnesio trisilicato inicial tiene un valor de  $D_{v,50}$  de 5,59  $\mu\text{m}$  y el del atomizado de 5,79  $\mu\text{m}$ , con unos resultados del factor *span* de 1,69 y 1,65 respectivamente (Tabla 18). De igual forma, las curvas se encuentran solapadas y presentan un carácter prácticamente simétrico en el gráfico de distribución de tamaño de partícula (Figura 45(e)). La morfología de las partículas también se mantiene inalterada después de la atomización (Figura 45(a)-(d)).



**Figura 44** Imágenes SEM de calcio carbonato ((a), (b)) y de calcio carbonato tras atomización ((c), (d)). Distribución del tamaño de partícula del excipiente antes y después de ser atomizado (e).



**Figura 45** Imágenes SEM de magnesio trisilicato ((a), (b)) y de magnesio trisilicato tras atomización ((c), (d)). Distribución del tamaño de partícula del excipiente antes y después de ser atomizado (e).

### 8.2.5 Evaluación de los resultados tras atomización de los excipientes iniciales

Los resultados obtenidos se enmarcan dentro del concepto *particle engineering*, el cual se refiere a que cualquier modificación en el nivel de partícula, en propiedades individuales como la morfología, el tamaño de partícula y la distribución de tamaño de partícula entre otras, puede repercutir directamente al nivel sólido en polvo de las materias (*Nachaegari & Bansal, 2004*). Considerando además, que la obtención de un excipiente co-procesado se logra mediante el procesado de un excipiente principal y mayoritario con otro excipiente minoritario, los cuales muestran una unión íntima físicamente y sinérgica (*Reimerdes, 1993*). Con estas premisas y siguiendo la metodología a seguir en la obtención de un prototipo de excipiente co-procesado (*Gupta et al., 2006*) se establece que:

- Los excipientes mayoritarios y principales en los ensayos a realizar con dos excipientes en los que se aplica co-atomización son los excipientes solubles en agua, que son los que presentan resultados con mayor modificación en las propiedades de las partículas estudiadas. Por el interés que muestran y por su versatilidad funcional también se seleccionan como excipientes mayoritarios en la secuencia experimental de las combinaciones, el grupo de los excipientes parcialmente solubles en agua (almidones).
- Los excipientes minoritarios en los ensayos de co-atomización son los que muestran menor modificación en las propiedades de las partículas estudiadas, que son los pertenecientes al grupo de excipientes prácticamente insolubles en agua. Por la versatilidad anteriormente comentada de los almidones, el grupo de los excipientes parcialmente solubles en agua también se sitúa en posición de excipiente minoritario.
- Considerando que parte de los excipientes co-procesados conocidos obtenidos mediante proceso de atomización (Tabla 5 y Tabla 6) están compuestos por proporciones de excipiente mayoritario:excipiente minoritario de entre 75:25 y 95:5, en el estudio de co-atomización en el que se combinan los excipientes seleccionados se fija una proporción inicial de 85:15.

### **8.3 Co-atomización de los excipientes seleccionados. Obtención del prototipo de excipiente co-procesado**

#### **8.3.1 Composición y preparación de las suspensiones a atomizar formadas por dos excipientes**

La Tabla 19 muestra las codificaciones para cada una de las combinaciones entre dos excipientes para ser atomizadas. Estas combinaciones se basan en los resultados experimentales obtenidos al atomizar los excipientes individualmente. Así, y tal como se define a un excipiente co-procesado, se establecen los excipientes que son los mayoritarios y los que son los minoritarios y se realizan las combinaciones entre ellos. La preparación de las suspensiones se realiza en primer lugar solubilizando o dispersando adecuadamente el excipiente mayoritario en agua aplicando agitación. A continuación se adiciona el excipiente minoritario pertinente, y después de la agitación, la suspensión se enrasa con agua hasta alcanzar la concentración indicada en Tabla 20. Para cada una de las combinaciones binarias, se mantiene la concentración del excipiente mayoritario ensayada en el anterior bloque de atomización de los excipientes individualmente, a excepción del grupo en el que el almidón pregelatinizado es el excipiente mayoritario, donde se reduce a la mitad la concentración en sólidos, debido a que las pruebas realizadas al 10 % proporcionan rendimientos muy bajos y numerables pérdidas de producto en el cilindro. La relación entre excipiente mayoritario y minoritario se fija en 85:15.

Todas las muestras se han preparado para un total de 200 g de suspensión, a excepción del grupo de calcio lactato pentahidrato y de almidón pregelatinizado en los que se ha preparado una cantidad final de suspensión de 400 g. Esto se establece así debido a que son los grupos en los que el contenido en sólidos es tan solo de un 5 %, porcentaje bajo que afecta directamente a la cantidad de polvo recuperada después de la atomización, necesaria para poder realizar los controles y ensayos. Todas las suspensiones se mantienen con agitación mecánica continuada durante los procesos de atomización con un vórtice pronunciado.

La Tabla 20 muestra las propiedades y características de los 40 ensayos que resultan de las combinaciones binarias siguiendo los criterios establecidos. Para todos los casos se trata de suspensiones de color blanco o de color beige para aquellas que contienen en su composición almidón de maíz o almidón pregelatinizado, con viscosidades comprendidas entre los 15,64 mPa·s de la fórmula 41 y los 25,27 mPa·s de la fórmula 1c. Todas las suspensiones se han atomizado en un margen de temperatura del líquido de 19-26 °C.

**Tabla 19** Codificaciones establecidas de las combinaciones entre los dos excipientes que las componen.

Excipiente minoritario	Excipiente mayoritario						
	Manitol	Maltosa tipo I	Calcio lactato pentahidrato	Almidón de maíz	Almidón pregelatinizado	Maltosa tipo II	
Almidón de maíz	03	13	23	-	-	-	53
Almidón pregelatinizado	04	14	24	-	-	-	54
Calcio carbonato	0a	1a	2a	3a	4a		5a
Calcio fosfato tribásico	0b	1b	2b	3b	4b		5b
Calcio fosfato dibásico dihidrato	0c	1c	2c	3c	4c		5c
Magnesio trisilicato	0d	1d	2d	3d	4d		5d
Manitol	-	-	-	30	40		-
Maltosa tipo I	-	-	-	31	41		-
Calcio lactato pentahidrato	-	-	-	32	42		-
Maltosa tipo II	-	-	-	35	45		-

**Tabla 20** Propiedades y características de las suspensiones a atomizar.

Ensayo n°	Fórmula	Concentración sólidos (%)	Temperatura (°C)	Viscosidad (mPa·s)	Aspecto
<b>Grupo manitol</b>					
1	03	10	21,0	16,50	Suspensiones blancas. Ligeramente beige para 03 y 04
2	04		21,0	16,66	
3	0a		26,0	19,02	
4	0b		23,0	19,15	
5	0c		24,0	18,75	
6	0d		24,5	17,88	
<b>Grupo maltosa tipo I</b>					
7	13	20	24,0	22,05	Suspensiones blancas. Ligeramente beige para 13 y 14
8	14		25,0	22,54	
9	1a		19,0	23,36	
10	1b		20,0	23,85	
11	1c		21,0	25,27	
12	1d		21,0	23,14	
<b>Grupo calcio lactato pentahidrato</b>					
13	23	5	21,0	21,65	Suspensiones blancas. Ligeramente beige para 23 y 24
14	24		19,0	21,25	
15	2a		22,0	22,12	
16	2b		23,0	22,94	
17	2c		21,5	22,87	
18	2d		22,0	21,08	
<b>Grupo almidón de maíz</b>					
19	3a	25	21,0	18,12	Suspensiones color beige
20	3b		23,5	18,85	
21	3c		25,0	18,75	
22	3d		25,0	17,88	
23	30		22,0	16,15	
24	31		23,0	17,74	
25	32		22,0	16,54	
26	35		23,5	16,85	
<b>Grupo almidón pregelatinizado</b>					
27	4a	5	22,0	16,93	Suspensiones color beige
28	4b		23,0	16,89	
29	4c		23,0	16,67	
30	4d		20,5	16,81	
31	40		21,0	15,95	
32	41		22,0	15,64	
33	42		20,0	16,24	
34	45		22,0	16,10	
<b>Grupo maltosa tipo II</b>					
35	53	20	23,0	19,65	Suspensiones blancas. Ligeramente beige para 53 y 54
36	54		22,0	19,55	
37	5a		22,5	21,25	
38	5b		20,0	21,77	
39	5c		22,5	22,04	
40	5d		24,5	21,32	

### 8.3.2 Condiciones y respuestas de los procesos de co-atomización de las suspensiones con dos excipientes

Los procesos de co-atomización de las suspensiones con dos excipientes se han realizado en una sala a temperatura ambiente manteniendo una aspiración del 100 % ( $40 \text{ m}^3/\text{h}$ ) para maximizar la velocidad de separación del ciclón, un caudal de aire de pulverización de  $475 \text{ L/h}$  y una posición del desobturador de 2-3. A diferencia de las atomizaciones con los excipientes individualmente, en este estudio se fija también el rendimiento de la bomba peristáltica a un 10 %.

Al igual que el contenido en sólidos de las suspensiones, se establece como temperatura del aire de entrada la misma que la establecida para los excipientes atomizados individualmente que actúan ahora como excipientes mayoritarios, que son las siguientes:  $130 \text{ }^\circ\text{C}$  para el grupo de maltosa tipo I y maltosa tipo II, almidón de maíz y almidón pregelatinizado;  $140 \text{ }^\circ\text{C}$  para el grupo del manitol y  $170 \text{ }^\circ\text{C}$  para el grupo del calcio lactato pentahidrato.

La Tabla 21 muestra las siguientes respuestas evaluadas en los procesos de co-atomización: temperatura de salida del aire (en forma de promedio de los valores de temperatura a lo largo del proceso), el tiempo total, el rendimiento, la velocidad de atomización, la eficiencia de secado y el contenido en agua de las muestras sólidas recuperadas.

El tiempo de los procesos de todos los grupos oscila entre los 47 minutos de 5d y los 60 minutos de 04, 3a y 32, a excepción de los grupos donde el calcio lactato pentahidrato y el almidón pregelatinizado son los excipientes mayoritarios, que oscila entre 105 minutos de 42 y 125 minutos de 2c. Esto es debido a que a igualdad del rendimiento de la bomba peristáltica en todos los procesos, para estos dos grupos de ensayos se ha preparado el doble muestra que el resto de grupos. Este hecho va ligado directamente al índice de eficiencia de secado, ya que a mayor tiempo de proceso total y menor contenido de sólidos atomizado, menor es la eficiencia de secado. Así, tanto el grupo del calcio lactato pentahidrato como el de almidón pregelatinizado muestran eficiencias de secado de entre  $9,6 \text{ g/h}$  de muestra 2c y  $11,4 \text{ g/h}$  de muestra 42. Para los otros grupos, y dado que el tiempo total de los procesos es similar, el grupo del almidón de maíz presenta los valores de eficiencia de secado más altos, ya que el contenido en sólidos es de un 25 % en las suspensiones, de entre  $50 \text{ g/h}$  (muestras 3a y 32) y  $55,6 \text{ g/h}$  (muestra 35); el grupo del manitol muestra valores de eficiencia de secado de entre  $20 \text{ g/h}$  (muestra 04) y  $23,5 \text{ g/h}$  (muestra 0c) ya que el contenido en sólidos de sus suspensiones es de un 10 %. El grupo de maltosa tipo I y el de maltosa tipo II muestran valores similares, ya que ambos grupos tienen un porcentaje en sólidos de un 20 % (valores comprendidos entre  $43,6 \text{ g/h}$  de muestra 13 y  $48,1 \text{ g/h}$  de muestra 5d).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Tabla 21** Respuestas de los procesos de co-atomización de las suspensiones de dos excipientes.

Fórmula	T salida (°C)	Tiempo proceso (min)	Rendimiento (%)	Velocidad de atomización (g/h)	Eficiencia de secado (g/h)	Contenido en agua (%)
<b>Grupo manitol</b>						
03	68	53	78	226,4	22,6	0,56
04	67	60	54	200,0	20,0	0,61
0a	77	52	79	230,8	23,1	0,58
0b	67	53	77	226,4	22,6	0,34
0c	72	51	72	235,3	23,5	0,67
0d	75	55	81	218,2	21,8	1,96
<b>Grupo maltosa tipo I</b>						
13	82	55	52	218,2	43,6	2,77
14	82	54	46	222,2	44,4	2,83
1a	75	52	53	230,8	46,2	3,13
1b	72	53	53	226,4	45,3	3,39
1c	73	55	33	218,2	43,6	4,25
1d	70	54	61	222,2	44,4	4,28
<b>Grupo calcio lactato pentahidrato</b>						
23	71	111	49	216,2	10,8	5,44
24	78	115	60	208,7	10,4	5,44
2a	90	115	63	208,7	10,4	4,55
2b	86	115	57	208,7	10,4	4,49
2c	81	125	57	192,0	9,6	4,06
2d	75	113	56	212,4	10,6	7,38
<b>Grupo almidón de maíz</b>						
3a	69	60	67	200,0	50,0	6,64
3b	69	55	62	218,2	54,5	6,23
3c	71	55	74	218,2	54,5	6,26
3d	70	55	76	218,2	54,5	8,13
30	70	58	49	206,9	51,7	1,53
31	70	55	38	218,2	54,5	5,63
32	66	60	63	200,0	50,0	6,17
35	69	54	42	222,2	55,6	4,87
<b>Grupo almidón pregelatinizado</b>						
4a	74	110	48	218,2	10,9	5,10
4b	71	110	50	218,2	10,9	3,23
4c	73	113	51	212,4	10,6	4,03
4d	66	115	43	208,7	10,4	5,82
40	68	112	29	214,3	10,7	3,33
41	66	115	28	208,7	10,4	6,08
42	66	105	25	228,6	11,4	4,56
45	68	110	30	218,2	10,9	5,62
<b>Grupo maltosa tipo II</b>						
53	70	51	41	222,4	44,4	1,40
54	72	50	47	240,0	48,0	1,51
5a	73	50	51	240,0	48,0	1,72
5b	75	52	51	230,8	46,2	1,68
5c	75	48	53	236,3	47,1	1,48
5d	73	47	49	241,3	48,1	2,47

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A diferencia de la eficiencia de secado, la velocidad de atomización es muy similar para todos los procesos independientemente del grupo del que formen parte, debido a que tanto la cantidad total de suspensión atomizada como el tiempo requerido para dichos procesos son directamente proporcionales. Así, la velocidad de atomización de todos los procesos en global oscila entre valores de 192 g/h de la muestra 2c y 241,3 g/h de la muestra 5d.

La temperatura de salida para el grupo del calcio lactato pentahidrato refleja valores de entre 71 °C de la muestra 23 y 90 °C de la muestra 2a, siendo ésta última la temperatura de salida más elevada de todos los procesos en general de todos los grupos, hecho que se justifica con que este grupo es el que tiene la temperatura de entrada más elevada (170 °C). Para el grupo del manitol los valores de la temperatura de salida del aire, que es la temperatura máxima que alcanza el producto ya seco, oscilan entre 67 °C de las muestras 04 y 0b y 77 °C de la muestra 0a (con una temperatura de entrada de 140 °C). La temperatura de entrada para los grupos de almidón de maíz, almidón pregelatinizado, maltosa tipo I y maltosa tipo II es de 130 °C, y para ellos se obtienen las siguientes temperaturas de salida: para el grupo del almidón de maíz entre 66 °C (muestra 32) y 71 °C (muestra 3c); para el grupo del almidón pregelatinizado entre 66 °C (muestras 4d, 41 y 42) y 74 °C (muestra 4a); para el grupo de maltosa tipo I entre 70 °C (muestra 1d) y 82 °C (muestras 13 y 14); finalmente, para el grupo de la maltosa tipo II se obtienen valores de temperatura de salida de entre 70 °C (muestra 53) y 75 °C (muestras 5b y 5c). Se debe tener en cuenta, que los valores de la temperatura de salida son resultado de la combinación de los siguientes parámetros: caudal de aspiración, rendimiento de la bomba peristáltica, la temperatura de entrada y de la concentración de sólidos del líquido a atomizar (estos dos últimos factores son los variables en estos procesos, además de la propia composición).

El rendimiento, que depende directamente del caudal de aspiración y del contenido en sólidos en las suspensiones, muestra los siguientes valores: para el grupo del manitol entre 54 % de muestra 04 y 81 % de muestra 0d (rendimiento excipiente atomizado individualmente 84 %); para el grupo de maltosa tipo I entre 33 % de muestra 1c y 61 % de muestra 1d (rendimiento excipiente atomizado individualmente 51 %); para el grupo del calcio lactato pentahidrato entre 49 % de muestra 23 y 63 % de muestra 2a (rendimiento excipiente atomizado individualmente 53 %); para el grupo del almidón de maíz entre 38 % de muestra 31 y 76 % de muestra 3d (rendimiento excipiente atomizado individualmente 60 %); para el grupo del almidón pregelatinizado entre 25 % de muestra 42 y 51 % de muestra 4c (rendimiento excipiente atomizado individualmente 37 %) y para el grupo de la maltosa tipo II entre 41 % de muestra 53 y 53 % de muestra 5c (rendimiento excipiente atomizado individualmente 44 %).

En cuanto al contenido de agua residual, los grupos que presentan valores más elevados son aquellos en los que su excipiente mayoritario ya tiene de por sí un elevado porcentaje de humedad en su composición, como son calcio lactato pentahidrato, el almidón de maíz y el almidón pregelatinizado.

### 8.3.3 Propiedades de las partículas después del proceso de co-atomización

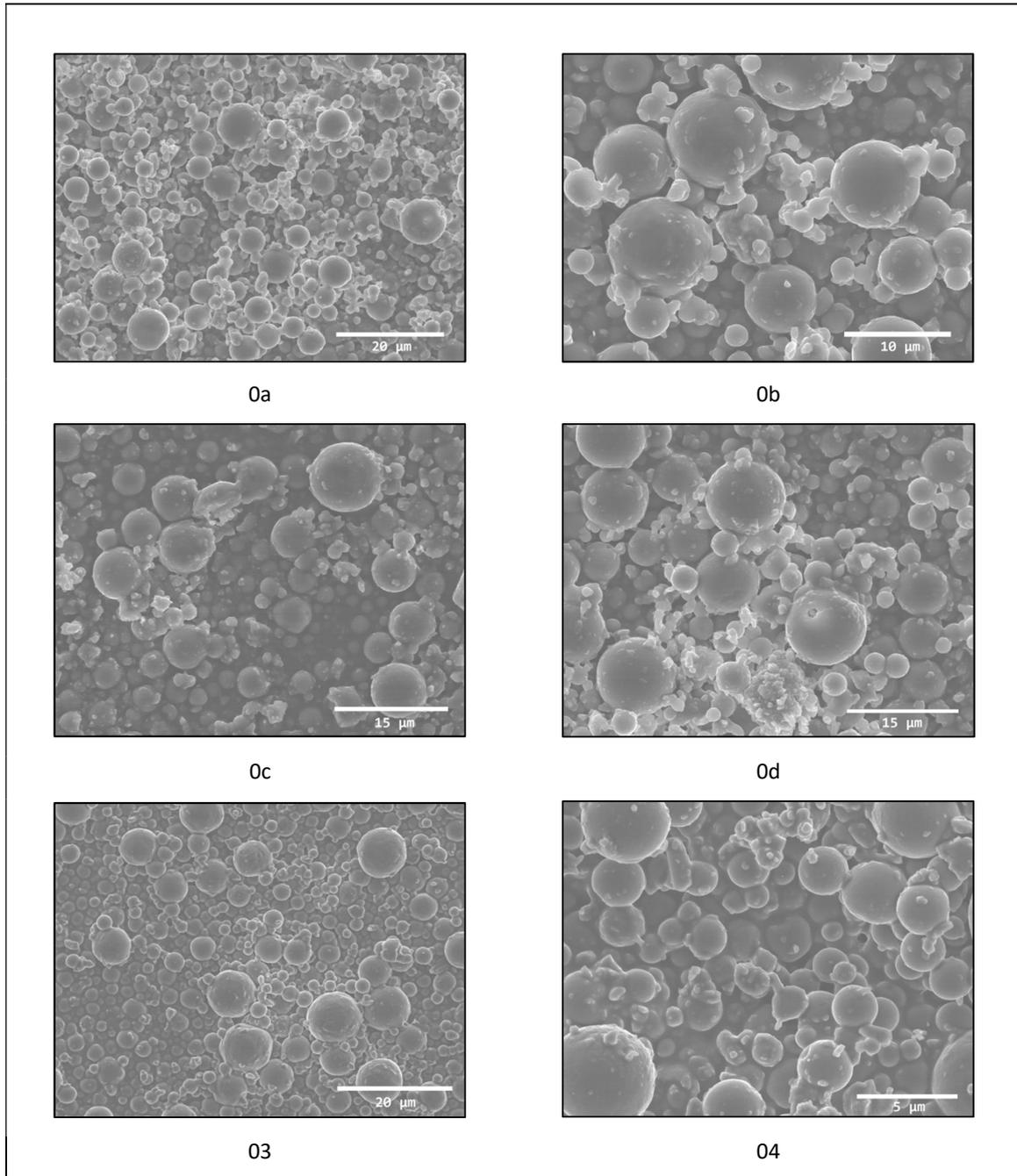
Tras la recuperación de los sólidos después de aplicar los procesos de co-atomización correspondientes, se procede a evaluar el tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula mediante difracción láser (Tabla 22) y se observa la morfología y el grado de integración entre éstas a través de microscopía electrónica de barrido (Figura 46-Figura 51).

Las muestras pertenecientes al grupo del manitol muestran valores de  $D_{V 50}$  de entre 6,08  $\mu\text{m}$  de la muestra 04 y 7,20  $\mu\text{m}$  de la muestra 0b, con el valor de *span* más cercano a 1 la muestra 0b (1,09) y el que presenta una mayor amplitud de la distribución del tamaño de partícula es la muestra 03 (1,47) (Tabla 22). En cuanto a las imágenes obtenidas por SEM de este grupo (Figura 46), en aquellas muestras que contienen los componentes inorgánicos (0a, 0b, 0c y 0d) se puede diferenciar claramente las partículas esféricas y lisas del manitol atomizado y las partículas cristalinas o en polvo de éstos, que son pequeños fragmentos de morfologías diferentes con mayor o menor tendencia a agregarse en función de la fórmula. En el caso de la muestra 03, se aprecian las partículas esféricas del manitol sin encontrar rastro de las partículas de almidón individuales, lo cual indica que habido una integración de ambos tipos de partículas. Para el caso del manitol con el almidón pregelatinizado (muestra 04), a pesar de que tampoco se encuentran las partículas de almidón pregelatinizado por separado, se observa que se ha perdido parte de la esfericidad del manitol, provocando cierta agregación entre sus partículas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Tabla 22** Distribución del tamaño de partícula y *span* de las partículas atomizadas determinados experimentalmente mediante difracción láser (media  $\pm$  SD, n = 3).

Fórmula	Tamaño y distribución de tamaño de partícula			Span = (D <sub>v.90</sub> - D <sub>v.10</sub> ) / D <sub>v.50</sub>
	D <sub>v10.3</sub> /μm	D <sub>v 50.3</sub> /μm	D <sub>v 90.3</sub> /μm	
<b>Grupo manitol</b>				
03	3,27 $\pm$ 0,04	6,15 $\pm$ 0,09	12,29 $\pm$ 0,51	1,47
04	3,28 $\pm$ 0,00	6,08 $\pm$ 0,00	11,63 $\pm$ 0,00	1,37
0a	3,77 $\pm$ 0,15	6,79 $\pm$ 0,08	12,33 $\pm$ 0,54	1,26
0b	4,28 $\pm$ 0,01	7,20 $\pm$ 0,02	12,11 $\pm$ 0,03	1,09
0c	3,86 $\pm$ 0,04	7,13 $\pm$ 0,12	13,69 $\pm$ 0,75	1,38
0d	3,92 $\pm$ 0,00	6,72 $\pm$ 0,01	11,54 $\pm$ 0,01	1,14
<b>Grupo maltosa tipo I</b>				
13	8,03 $\pm$ 0,91	19,09 $\pm$ 1,13	37,12 $\pm$ 1,38	1,52
14	9,36 $\pm$ 0,83	21,01 $\pm$ 1,58	40,21 $\pm$ 2,55	1,47
1a	10,50 $\pm$ 0,69	21,18 $\pm$ 1,19	38,09 $\pm$ 1,97	1,30
1b	8,27 $\pm$ 0,16	18,93 $\pm$ 0,27	36,89 $\pm$ 0,16	1,51
1c	12,50 $\pm$ 0,80	31,26 $\pm$ 1,77	61,37 $\pm$ 2,68	1,56
1d	8,58 $\pm$ 0,36	20,09 $\pm$ 0,76	38,97 $\pm$ 1,14	1,51
<b>Grupo calcio lactato pentahidrato</b>				
23	3,05 $\pm$ 0,00	6,08 $\pm$ 0,00	13,34 $\pm$ 0,09	1,69
24	2,84 $\pm$ 0,00	5,98 $\pm$ 0,02	16,94 $\pm$ 0,28	2,36
2a	2,72 $\pm$ 0,00	5,28 $\pm$ 0,01	13,17 $\pm$ 0,11	1,98
2b	2,90 $\pm$ 0,00	5,45 $\pm$ 0,00	10,37 $\pm$ 0,01	1,37
2c	2,90 $\pm$ 0,00	5,78 $\pm$ 0,03	21,60 $\pm$ 1,54	3,23
2d	2,98 $\pm$ 0,00	5,72 $\pm$ 0,00	11,60 $\pm$ 0,02	1,51
<b>Grupo almidón de maíz</b>				
3a	7,90 $\pm$ 0,01	12,79 $\pm$ 0,02	20,29 $\pm$ 0,05	0,97
3b	7,80 $\pm$ 0,19	12,98 $\pm$ 0,03	21,13 $\pm$ 0,36	1,03
3c	7,76 $\pm$ 0,00	12,98 $\pm$ 0,00	21,30 $\pm$ 0,00	1,04
3d	7,29 $\pm$ 0,00	12,26 $\pm$ 0,01	20,15 $\pm$ 0,01	1,05
30	6,26 $\pm$ 0,01	13,10 $\pm$ 0,06	23,81 $\pm$ 0,11	1,34
31	7,84 $\pm$ 0,17	15,97 $\pm$ 0,15	28,89 $\pm$ 0,21	1,32
32	7,93 $\pm$ 0,22	12,94 $\pm$ 0,05	20,62 $\pm$ 0,34	0,98
35	7,67 $\pm$ 0,16	15,78 $\pm$ 0,36	29,31 $\pm$ 0,32	1,37
<b>Grupo almidón pregelatinizado</b>				
4a	7,80 $\pm$ 0,37	14,94 $\pm$ 0,52	26,59 $\pm$ 0,77	1,26
4b	5,19 $\pm$ 0,05	12,34 $\pm$ 0,18	23,69 $\pm$ 0,33	1,50
4c	8,46 $\pm$ 0,28	16,12 $\pm$ 0,57	28,92 $\pm$ 1,36	1,27
4d	7,25 $\pm$ 0,35	14,41 $\pm$ 0,58	25,79 $\pm$ 0,92	1,29
40	5,33 $\pm$ 0,00	11,24 $\pm$ 0,00	21,22 $\pm$ 0,00	1,41
41	5,24 $\pm$ 0,04	10,54 $\pm$ 0,22	20,45 $\pm$ 0,14	1,44
42	3,89 $\pm$ 0,01	9,53 $\pm$ 0,00	20,19 $\pm$ 0,02	1,71
45	4,06 $\pm$ 0,07	8,45 $\pm$ 0,40	18,65 $\pm$ 0,28	1,73
<b>Grupo maltosa tipo II</b>				
53	9,97 $\pm$ 0,31	20,43 $\pm$ 0,55	37,40 $\pm$ 0,98	1,34
54	9,32 $\pm$ 0,43	22,96 $\pm$ 1,53	43,81 $\pm$ 1,56	1,50
5a	10,20 $\pm$ 0,38	23,94 $\pm$ 0,55	40,05 $\pm$ 1,38	1,25
5b	9,37 $\pm$ 0,17	19,96 $\pm$ 0,17	29,97 $\pm$ 0,24	1,03
5c	11,78 $\pm$ 0,73	23,05 $\pm$ 1,31	41,44 $\pm$ 2,34	1,29
5d	7,72 $\pm$ 0,14	16,45 $\pm$ 0,26	30,55 $\pm$ 0,47	1,39



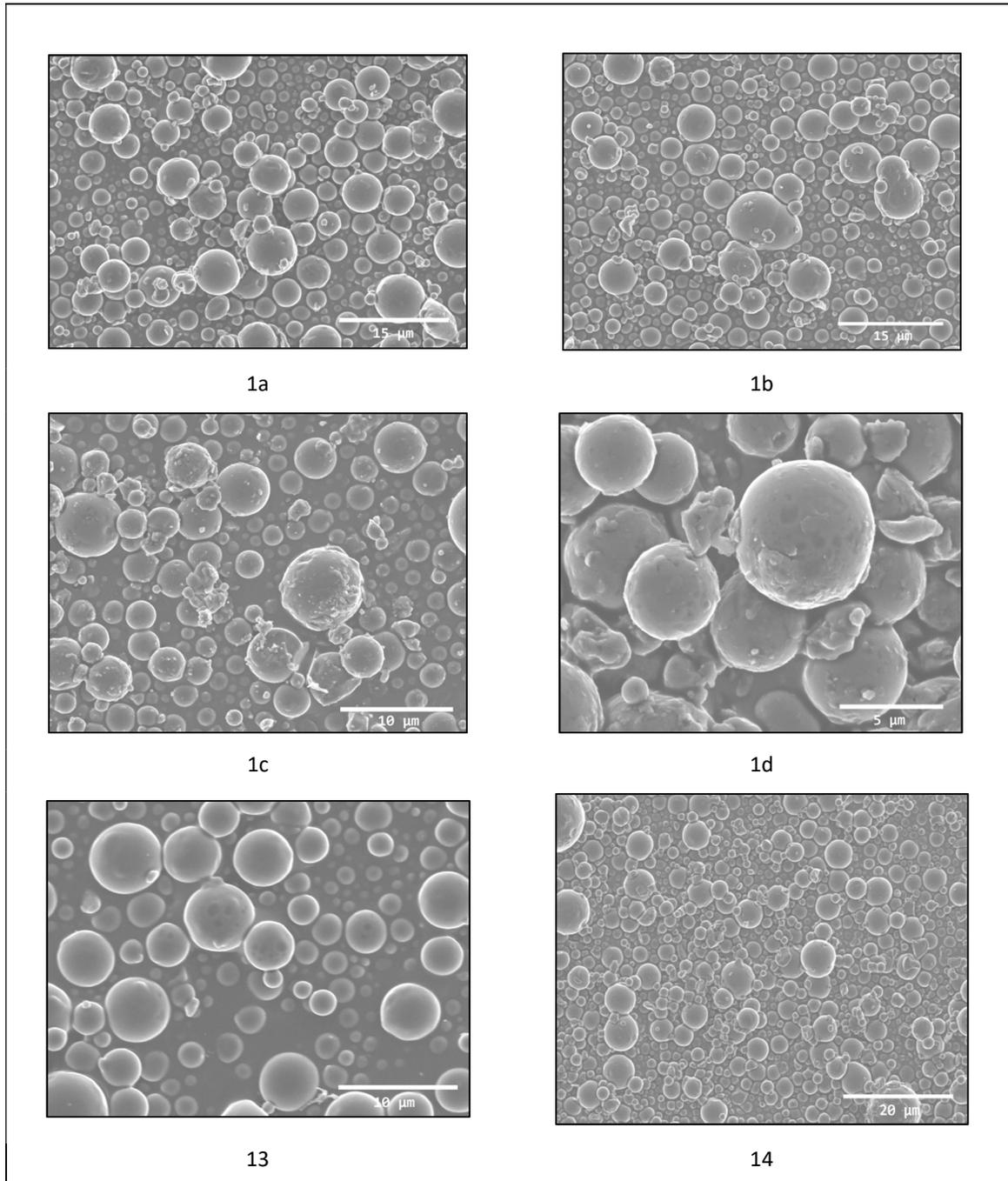
**Figura 46** Imágenes obtenidas por microscopía de barrido electrónico (SEM) de las muestras binarias pertenecientes al grupo de manitol como excipiente mayoritario.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

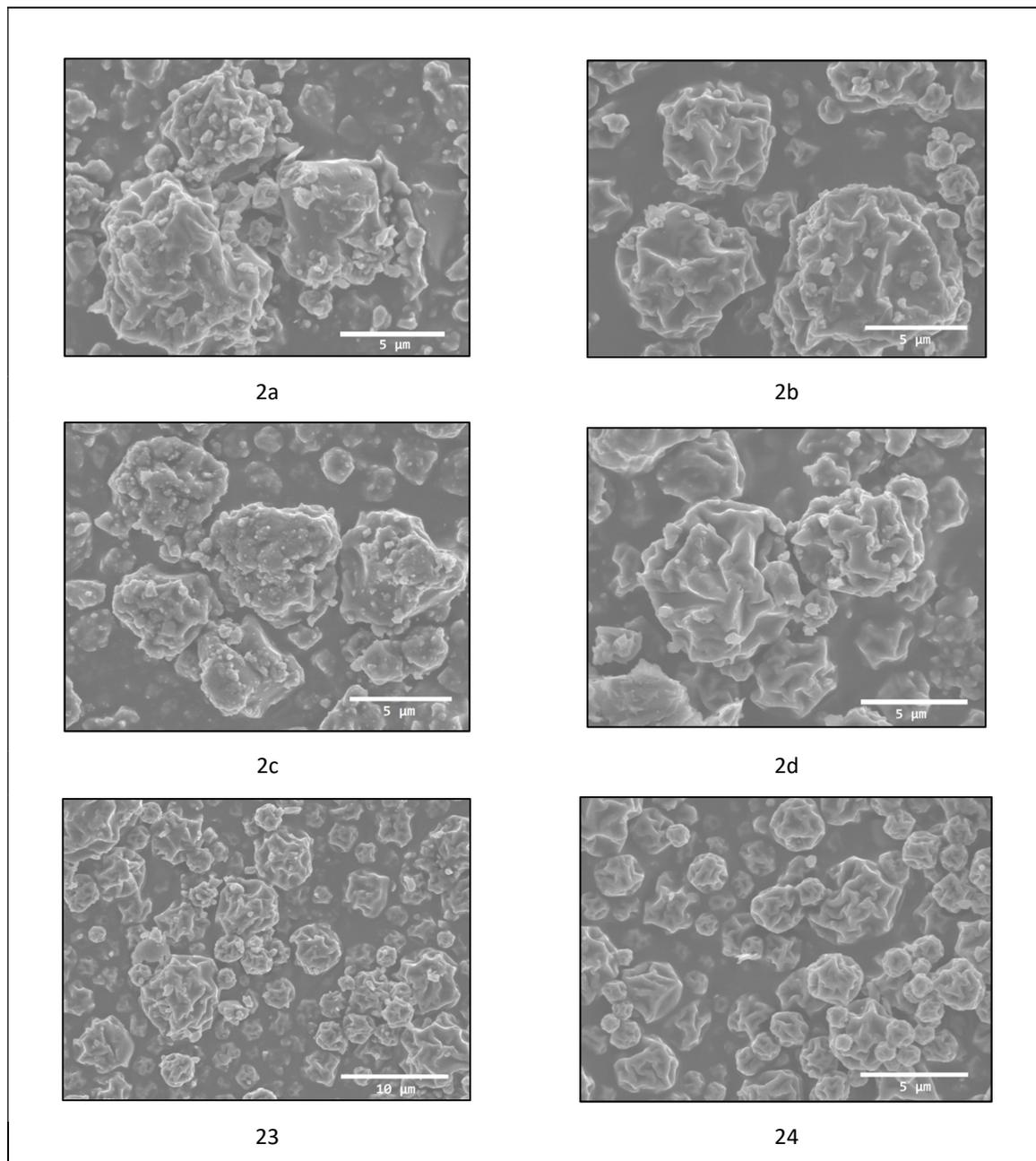
Para el grupo de combinaciones binarias con maltosa tipo I, se obtienen valores de  $D_{V50}$  de entre 18,93  $\mu\text{m}$  de la muestra 1b y 31,26  $\mu\text{m}$  de la muestra 1c; los valores del factor *span* oscilan entre 1,30 de la muestra 1a y 1,56 de la muestra 1c (Tabla 22). En la Figura 47 se muestran las imágenes SEM para cada fórmula de este grupo. Así, de las combinaciones con los componentes inorgánicos, se observa que tanto en 1c como en 1d, las partículas se diferencian fácilmente entre ellas, visualizando los pequeños fragmentos de calcio fosfato dibásico dihidrato y de magnesio trisilicato. Para las muestras 1a y 1b, aunque se perciben, no son tan fácilmente visibles. Para la combinación entre maltosa tipo I y almidón de maíz (13) sucede lo mismo que para el manitol con el almidón, las únicas partículas que se visualizan son esféricas y lisas, sin encontrar partículas de almidón de maíz de forma independiente. En cambio, en la combinación con el almidón pregelatinizado (04) sí se observan algunas partículas con forma poliédrica y ciertas concavidades típicas de los almidones. En este grupo, es importante destacar que la atomización conjunta de maltosa tipo I con otros componentes provoca que las partículas sean esféricas y lisas (igual que sucede con maltosa tipo II) y que ya no aparecen las estructuras cristalinas y triangulares agregadas en forma de estrella que se formaban al atomizar la maltosa tipo I de forma individual.

Las muestras que forman parte del grupo del calcio lactato pentahidrato presentan valores de  $D_{V50}$  de entre 5,28  $\mu\text{m}$  de la muestra 2a y 6,08  $\mu\text{m}$  de la muestra 23. Los valores del factor *span* se encuentran entre 3,23 de la muestra 2c (distribución muy amplia) y 1,51 de la muestra 2d (Tabla 22). Las imágenes SEM de este bloque de ensayos (Figura 48) muestran claramente, y al igual que en la atomización del calcio lactato pentahidrato individualmente, partículas esféricas y muy rugosas con concavidades y surcos muy marcados. A partir de ahí, se observa como las pequeñas partículas de los componentes inorgánicos se posicionan cómodamente en estos surcos y concavidades. Las combinaciones de calcio lactato pentahidrato con los dos tipos de almidones (23 y 24) muestran imágenes en las que sólo se diferencia una morfología de partícula, la del calcio lactato pentahidrato, lo que indica también la integración de los almidones en esas partículas.

Independientemente de los resultados que se alcancen con alguna de las muestras de este grupo en el presente trabajo, es interesante destacar la morfología que adopta este excipiente después de su atomización y las concavidades y surcos capaces de acomodar otras partículas de menor tamaño, además de que es un excipiente soluble en agua, con las ventajas que esto aporta.



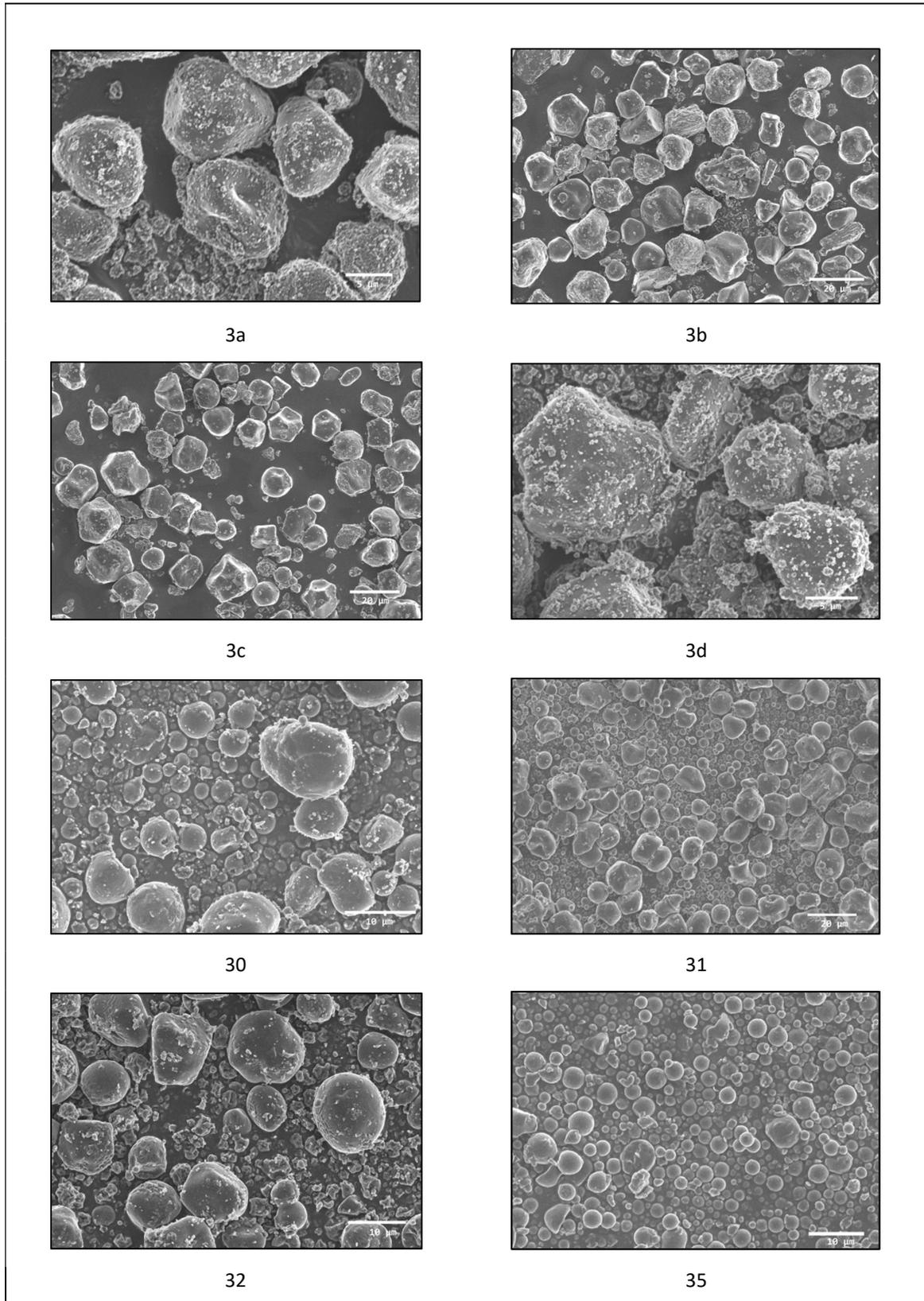
**Figura 47** Imágenes obtenidas por microscopía de barrido electrónico (SEM) de las muestras binarias pertenecientes al grupo de maltosa tipo I como excipiente mayoritario.



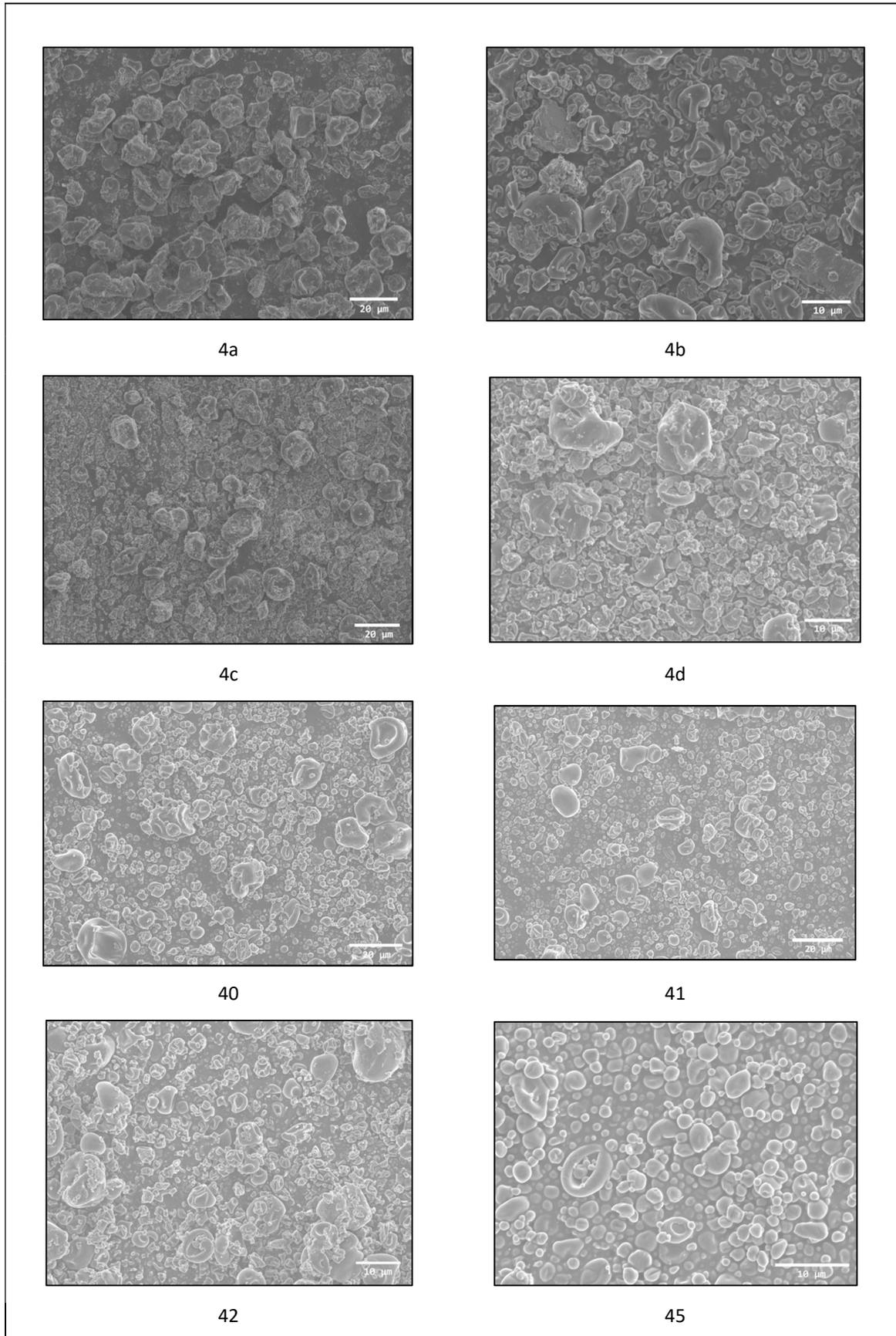
**Figura 48** Imágenes obtenidas por microscopía de barrido electrónico (SEM) de las muestras binarias pertenecientes al grupo de calcio lactato pentahidrato como excipiente mayoritario.

En el grupo del almidón de maíz como excipiente mayoritario, se obtienen valores de  $D_{V 50}$  de entre 12,26  $\mu\text{m}$  de la muestra 3d y 15,97  $\mu\text{m}$  de la muestra 31. Los valores del factor *span* se encuentran entre 0,97 de la muestra 3a y 1,37 de la muestra 35 (Tabla 22). En las imágenes obtenidas por microscopía de barrido electrónico (Figura 49) se identifican claramente las partículas con morfología poliédrica y ligeras concavidades del almidón. Esto es visible, tanto para el grupo de los componentes inorgánicos, donde se aprecian las partículas cristalinas de todos ellos en forma de pequeños fragmentos adheridos o totalmente separados en la superficie visualizada, como para las combinaciones con los componentes solubles en agua, donde se diferencian las partículas esféricas y lisas de manitol, maltosa tipo I y maltosa tipo II (fórmulas 30, 31 y 35, respectivamente), y las partículas esféricas y rugosas del calcio lactato pentahidrato (fórmula 32).

Los valores de  $D_{V 50}$  del grupo de combinaciones binarias en las que el almidón pregelatinizado constituye el excipiente mayoritario, oscilan entre 8,45  $\mu\text{m}$  de fórmula 45 y 16,12  $\mu\text{m}$  de fórmula 4c. Para el factor *span* se alcanzan valores de entre 1,73 de muestra 45 y 1,26 de muestra 4a (Tabla 22). Al igual que en el grupo de ensayos del almidón de maíz, en el grupo del almidón pregelatinizado, se diferencian las partículas de los componentes inorgánicos, y las partículas de los solubles en agua (lisas y esféricas para el manitol y los dos tipos de maltosas, y esféricas y rugosas del calcio lactato pentahidrato) (Figura 50). No obstante, la morfología de las partículas del almidón pregelatinizado atomizado junto a otros excipientes modifica la morfología de sus partículas, en comparación a cuando es atomizado individualmente, ya que en ese caso se obtienen las partículas con forma poliédrica y con ligeras concavidades; en combinación con los otros excipientes las partículas del almidón pregelatinizado pasan a tener una forma de cenosferas, que aunque lisas, presentan grandes concavidades.



**Figura 49** Imágenes obtenidas por microscopía de barrido electrónico (SEM) de las muestras binarias pertenecientes al grupo de almidón de maíz como excipiente mayoritario.

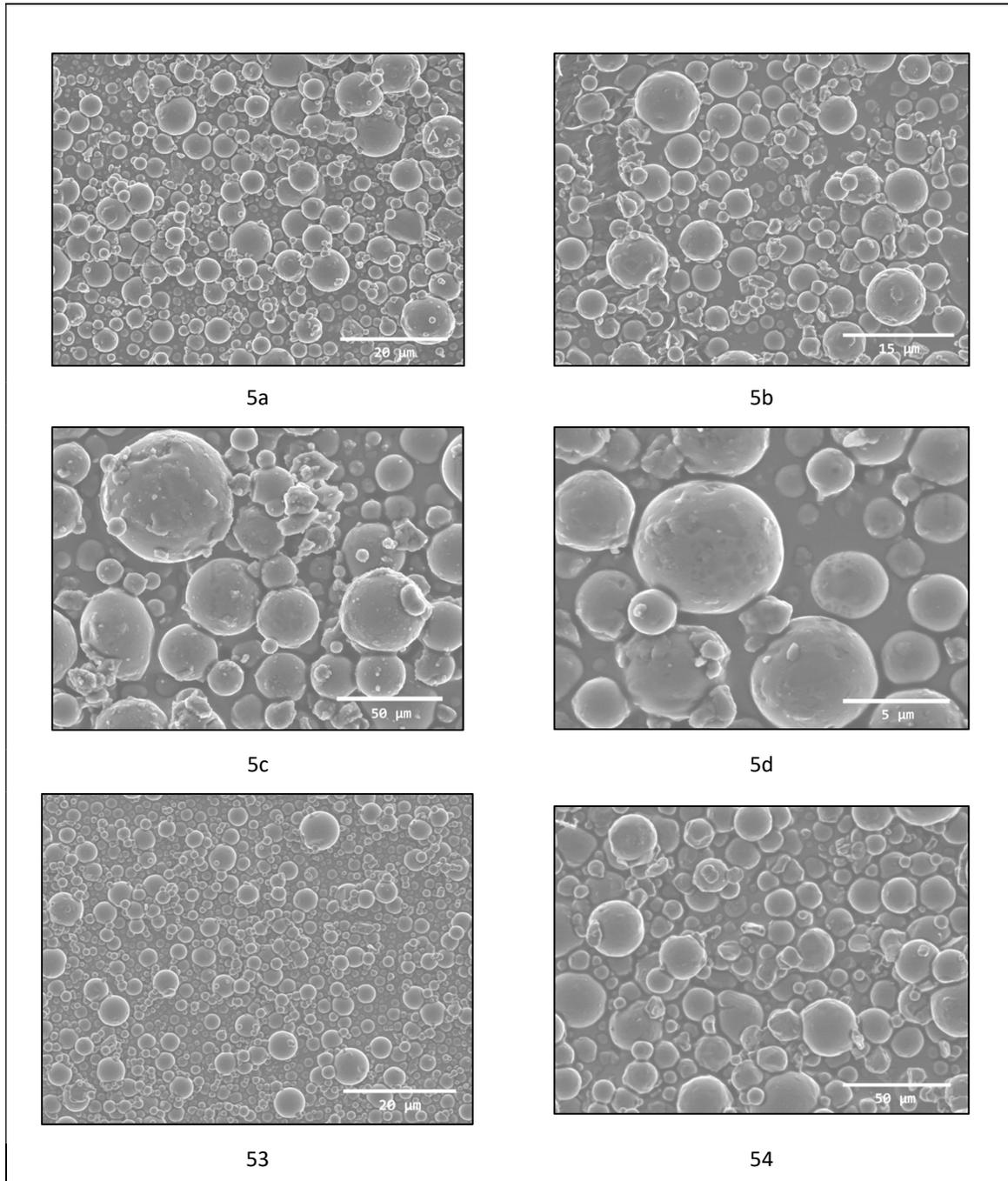


**Figura 50** Imágenes obtenidas por microscopía de barrido electrónico (SEM) de las muestras binarias pertenecientes al grupo del almidón pregelatinizado como excipiente mayoritario.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Por último, para el grupo de combinaciones con maltosa tipo II como excipiente mayoritario se obtienen valores de  $D_{V50}$  entre 16,45  $\mu\text{m}$  (fórmula 5d) y 23,94  $\mu\text{m}$  (fórmula 5a) y valores del factor *span* entre 1,03 de la muestra 5b y 1,50 de la muestra 54 (Tabla 22). Al igual que con el grupo de maltosa tipo I, en las imágenes SEM (Figura 51) de las muestras con excipientes inorgánicos (5a, 5b, 5c y 5d) se observan las partículas de éstos (pequeños fragmentos con formas tronco-cónicas, cúbicas, etc) tanto adheridas a la superficie de las partículas de la maltosa tipo II (partículas esféricas y lisas) como separadas totalmente. En el caso de las combinaciones con los almidones (53 y 54) se observa como los dos excipientes que forman parte de cada fórmula quedan integrados totalmente, sin encontrar las partículas características de los almidones. Este hecho es aún más evidente en la combinación con almidón de maíz que en la del almidón pregelatinizado.

De forma global, y alcanzando uno de los objetivos que plantea el desarrollo de un excipiente co-procesado, se puede decir que con el estudio realizado, las muestras en las cuales el excipiente mayoritario pertenece al grupo de los solubles en agua, y el minoritario es uno de los almidones (aunque más acertadamente el almidón nativo) han conseguido la integración de unas partículas en otras.



**Figura 51** Imágenes obtenidas por microscopía de barrido electrónico (SEM) de las muestras binarias pertenecientes al grupo de maltosa tipo II como excipiente mayoritario.

### 8.3.4 Ensayos de compactación de las partículas después del proceso de co-atomización. Selección del prototipo

Tras realizar la evaluación de las partículas obtenidas mediante co-atomización de las suspensiones compuestas por dos excipientes con diferentes características se realiza un estudio basado en la compactación de las muestras sólidas. Para ello, después de mezclar cada una de las muestras obtenidas por co-atomización con un 3,5 % de lubricante SeDeM, se procede a comprimir dichas mezclas siguiendo el procedimiento descrito para la determinación del parámetro *Índice de Cohesividad* (Icd) según metodología SeDeM (Suñé *et al.*, 2005). Como variación a este método, se utilizan punzones oblongos de 16 x 8 mm y el peso de los comprimidos es de 500 mg. A partir de ahí, y ejerciendo la máxima fuerza de compresión posible, se obtienen cinco comprimidos de los cuales se determina la media de la resistencia a la rotura alcanzada (Icd) (Tabla 23).

**Tabla 23** Índice de cohesividad de las muestras obtenidas (media  $\pm$  SD, n = 5).

Grupo manitol								
Fórmula	0a	0b	0c	0d	03	04		
Icd (N)	-	-	-	-	-	-		
Grupo maltosa tipo I								
Fórmula	1a	1b	1c	1d	13	14		
Icd (N)	< 20	< 20	115 $\pm$ 16	239 $\pm$ 11	246 $\pm$ 16	40 $\pm$ 10		
Grupo calcio lactato pentahidrato								
Fórmula	2a	2b	2c	2d	23	24		
Icd (N)	< 20	20 $\pm$ 4	25 $\pm$ 6	< 20	26 $\pm$ 3	27 $\pm$ 5		
Grupo almidón de maíz								
Fórmula	3a	3b	3c	3d	30	31	32	35
Icd (N)	44 $\pm$ 8	62 $\pm$ 8	44 $\pm$ 12	43 $\pm$ 13	20 $\pm$ 4	32 $\pm$ 6	53 $\pm$ 9	36 $\pm$ 5
Grupo almidón pregelatinizado								
Fórmula	4a	4b	4c	4d	40	41	42	45
Icd (N)	-	-	-	-	< 20	< 20	23 $\pm$ 5	< 20
Grupo maltosa tipo II								
Fórmula	5a	5b	5c	5d	53	54		
Icd (N)	< 20	< 20	70 $\pm$ 4	60 $\pm$ 7	257 $\pm$ 12	48 $\pm$ 9		

Ninguna de las muestras estudiadas pertenecientes al grupo de manitol se puede comprimir, ya que al aplicar cierta fuerza de compresión se produce *capping* en los comprimidos. Para las muestras del grupo del calcio lactato pentahidrato, también se observa *capping*; los valores que se muestran se consiguen a fuerzas de compresión más bajas para evitar este fenómeno. En el grupo del almidón de maíz, las muestras 4a, 4b, 4c y 4d no se consiguen comprimir, la cohesividad es pobre y los comprimidos que se forman se desmoronan rápidamente; el resto de muestras de este grupo, presentan valores de cohesividad muy bajos. En el grupo del almidón de maíz se consiguen valores de cohesividad muy bajos, entre 20 N de la muestra 30 y 62 N de la muestra 3b; a pesar de ello no se aprecia *capping* en ninguno de los comprimidos.

En los grupos de las maltosas, destacan las muestras 1c, 1d y 13, mientras que los resultados para sus homólogos 5c, 5d y 53, es destacable el Icd de la muestra 53. Dado que el objetivo principal de estos ensayos es la selección de un prototipo con el que continuar la experimentación, se escoge la fórmula 53, compuesta por un 85 % de maltosa tipo II y un 15 % de almidón de maíz, por las siguientes razones:

- Presenta un valor elevado de Icd siendo de 257 N, valor muy próximo al obtenido en la muestra 13, que es de 246 N.
- Tal como se describe en el apartado anterior, las partículas de los excipientes que conforman este producto quedan integradas tras realizar un proceso de co-atomización bajo las condiciones ensayadas.
- A pesar de que maltosa tipo I también es una maltosa, con sus características descritas y recogidas en las monografías, se trata de un excipiente co-procesado (Advantose® 100). Así que, a pesar de haber seleccionado este excipiente inicialmente, y a prácticamente igualdad de resultados obtenidos entre muestras 13 y 53, se continúa el estudio con la combinación maltosa tipo II/almidón de maíz.

### 8.3.5 Selección de la proporción de excipientes para el prototipo de excipiente co-procesado

Una vez seleccionados los excipientes que conforman el excipiente co-procesado prototipo, maltosa tipo II y almidón de maíz, se realiza una serie de ensayos para seleccionar la proporción más adecuada de ambos, ya que inicialmente se ha fijado la proporción 85:15. Para ello se realiza un nuevo grupo de atomizaciones, modificando las proporciones entre ambos, preparando las suspensiones de igual forma que la suspensión 53 y manteniendo las mismas condiciones de atomización que las empleadas para la obtención de la muestra 53 (Tabla 24). Estas condiciones son:

**Tabla 24** Condiciones de atomización para los ensayos selección de proporciones de excipientes.

Parámetro	Contenido en sólidos (%)	T entrada (°C)	Rto. bomba peristáltica (%)	Caudal aire de pulverización (L/h)	Aspiración (%)	Posición <i>nozzle cleaner</i>
Valor	20	130	10	475	100	2-3

La Tabla 25 muestra las proporciones de cada uno de los excipientes en las muestras, la T salida de cada uno de los procesos, el rendimiento obtenido, la humedad residual en las muestras sólidas y el índice de cohesividad obtenido para cada una de ellas, siguiendo el mismo método que anteriormente.

En la Tabla 25 se incorporan también los resultados y datos para la muestra 53 a modo de comparativa. Al igual que en anteriores procesos, la temperatura de salida se muestra en forma de valor promedio de los valores alcanzados durante los procesos.

**Tabla 25** Composición de las fórmulas con diferentes porcentajes de los dos excipientes y respuestas de los procesos de atomización realizados.

Fórmula	Composición (%)		Respuestas			
	Maltosa tipo II	Almidón de maíz	T salida (°C)	Rendimiento (%)	Icd (N)	Contenido en agua (%)
53A	75	25	70	47	212 ± 13	3,2
53B	50	50	69	34	140 ± 8	3,0
53D	90	10	70	53	250 ± 15	2,6
53E	95	5	75	54	215 ± 12	2,6
53	85	15	70	41	257 ± 12	1,40

Para todos los procesos la temperatura de salida es muy similar oscilando entre 69 °C y 75 °C, aun habiendo modificado las proporciones de los excipientes en las suspensiones. A pesar de que todas las muestras evaluadas muestran valores de índice de cohesividad satisfactorios, se descarta en primer lugar la fórmula 53B, además de por presentar el valor más bajo de Icd (140 N), es el que obtiene un rendimiento menor en el proceso de co-atomización (34 %).

Las muestras 53D y 53E, que son las que presentan un rendimiento mayor en este grupo de ensayos, 53 % y 54 % respectivamente, presentan también valores elevados del Icd en esta experimentación, alcanzando resultados de 250 N y 215 N. El polvo resultante de estas muestras, que son las que contienen mayor porcentaje de maltosa tipo II, tienen una ligera tendencia a formar pequeños aglomerados. Por la detección de este hecho, ambas proporciones quedan descartadas en este punto, ya que puede llegar a repercutir en siguientes fases de este estudio experimental.

Finalmente, y después de evaluar todos los resultados obtenidos se selecciona la fórmula 53A, compuesta por un 75 % de maltosa tipo II y un 25 % de almidón de maíz, como excipiente co-procesado prototipo por los siguientes motivos:

- Se obtiene mayor rendimiento de proceso que la fórmula 53 (47 % de 53A frente a 41 % de 53).
- El Icd obtenido en 53A supera los 200 N, lo cual indica una muy buena compresibilidad.
- A prácticamente igualdad de resultados, la mayor proporción de almidón de maíz en su composición supone una reducción del coste de los materiales iniciales.

## 8.4 Diseño experimental: influencia de las condiciones de atomización en las respuestas estudiadas. Robustez del proceso de co-atomización del prototipo de excipiente co-procesado

El objetivo principal de este estudio es la investigación y conocimiento de los efectos al modificar ciertas condiciones del proceso de atomización del prototipo obtenido. Es decir, realizar el estudio de las respuestas seleccionadas en este análisis en un espacio determinado de condiciones de atomización. Las suspensiones, las cuales contienen un 20 % de sólidos en una relación de maltosa tipo II: almidón de maíz de 75:25, se preparan y se atomizan en una sala a temperatura ambiente con el equipo Büchi Mini Spray Dryer B-290. La temperatura de entrada se mantiene fija a 130 °C para este diseño de experimentos.

### 8.4.1 Estructura del diseño estudio

Se lleva a cabo un diseño factorial completo  $2^3$  para evaluar la influencia de tres de los principales factores del proceso de atomización, aspiración, rendimiento de la bomba peristáltica (flujo) y presión de pulverización. Este estudio se realiza a dos niveles (Tabla 26).

**Tabla 26** Variables de proceso utilizadas en el estudio factorial.

Parámetro	Bajo (-)	Alto (+)	Unidades
A (Aspiración)	90	100	%
B (Rto. bomba peristáltica)	5 (~ 75)	15 (~ 225)	% (mL/h)
C (Presión de pulverización)	30 (357)	50 (601)	mm Hg (L/h)

El establecimiento de los niveles alto y bajo para cada uno de los parámetros se ha realizado considerando las condiciones utilizadas para el proceso de obtención del prototipo mediante técnica de atomización, a excepción del nivel aspiración, en el que el nivel alto es el mismo que el empleado en el proceso de atomización del prototipo ya que en general, su maximización permite un mayor grado de separación de las partículas en el ciclón (*Büchi Labortechnik AG, 1997*).

Todos los experimentos se han realizado de forma aleatoria con la finalidad de eliminar posibles influencias desconocidas. El diseño de la matriz experimental se muestra en Tabla 27.

**Tabla 27** Diseño experimental de la matriz del diseño factorial 2<sup>3</sup> y resultados obtenidos de las respuestas utilizados en el estudio estadístico.

Ensayo	Patrón	Rto bomba			Velocidad			T salida (°C)	HR (%)	D <sub>V50</sub> (µm)	Span	lcd (N)
		Aspiración (%)	peristáltica (%)	P pulverización (mm)	Rendimiento (%)	atomización (g/h)	secado (g/h)					
1	+++	100	5	50	44	136,4	27,3	112	2,93	14,616	1,641	202
2	--+	90	15	30	49	352,9	70,6	67	3,07	12,777	1,816	174
3	---+	90	5	50	49	125,0	25,0	81	2,73	12,441	1,52	188
4	+++	90	15	50	46	354,7	70,9	73	3,47	17,700	1,666	202
5	---	90	5	30	49	127,7	25,5	99	3,25	19,023	1,563	214
6	+--	100	5	30	50	130,4	26,1	94	2,83	15,359	1,426	195
7	+++	100	15	50	51	332,4	66,5	76	3,56	11,308	1,654	191
8	++-	100	15	30	36	352,9	70,6	70	3,43	19,120	2,066	184

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las respuestas que se han analizado mediante el experimento factorial han sido variables de proceso siendo rendimiento, velocidad de atomización, eficiencia de secado y temperatura de salida, y variables intrínsecas del producto sólido obtenido, las cuales son contenido en agua (HR%), tamaño de partícula medio ( $D_{v50}$ ), factor *span* e índice de cohesividad (Icd). El análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante el soporte del software JMP® Statistical Discovery™.

El tipo de diseño factorial aplicado en este estudio aplica un modelo de mínimos cuadrados estándar con cribado de los efectos. Únicamente se han considerado los efectos principales y las interacciones de dos factores como los más susceptibles de influir en la respuesta siendo los que han constituido el modelo estadístico.

El análisis estadístico de la varianza, ANOVA, se realiza para determinar la significancia y el impacto de cada factor principal, así como sus interacciones en las características del producto y las variables de respuesta de proceso.

### 8.4.2 Influencia de las condiciones de proceso seleccionadas en la obtención del prototipo de excipiente co-procesado

#### 8.4.2.1. Resumen de los efectos

La Figura 52 muestra de forma global el análisis del experimento en forma de gráfico de Pareto. El Log Utilidad (*LogWorth*) permite ajustar los valores de p para proporcionar una escala más apropiada en la representación gráfica. Un valor que excede de 2 (marcado como línea azul en el gráfico) es significativo en el nivel 0,01 ya que  $-\log_{10}(0,01)=2$ . En el estudio llevado a cabo, ninguno de los principales efectos ni de sus interacciones afecta de forma global al experimento. No obstante, la columna Valor-P, muestra los valores de p más bajos alcanzados de todas las respuestas estudiadas por la influencia de los factores o de sus interacciones. El valor-P del rendimiento de la bomba peristáltica es inferior a 0,05, lo que quiere decir que este factor contribuye de forma estadísticamente significativa a alguna de las respuestas estudiadas. Es por ello por lo que se analizan de forma individual.

Fuente	Log Utilidad	Valor p
Rto bomba peristáltica (5,15)	1,653	0,02222
Rto bomba peristáltica (%) * P pulverización (mm)	0,406	0,39239
Aspiración (%) * Rto bomba peristáltica (%)	0,353	0,44314
Aspiración (%) * P pulverización (mm)	0,301	0,50000
Aspiración (%) (90,100)	0,270	0,53741
P pulverización (mm) (30,50)	0,229	0,59033

Figura 52 Resumen de los efectos del experimento.

8.4.2.2. *Influencia de los factores sobre el rendimiento*

Los valores de rendimiento obtenidos en los ensayos realizados, oscilan entre un 36 % (máxima aspiración y flujo y mínima presión de pulverización) y un 51 % (máxima aspiración, flujo y presión de pulverización). El test ANOVA realizado muestra que ni los factores estudiados ni sus interacciones influyen de forma estadísticamente significativa sobre el rendimiento de los procesos ya que el valor-P (Prob > F) es superior a 0,05 en todos los casos (Tabla 28).

**Tabla 28** Test ANOVA para el rendimiento.

<b>Pruebas de los efectos</b>							
<b>Fuente</b>	<b>N parámetros</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Razón F</b>	<b>Prob &gt; F</b>		
Aspiracion (%)(90,100)	1	1	0,050000	0,0004	0,9864		
Rto bomba peristaltica (%)(5,15)	1	1	12,500000	0,0924	0,7898		
P pulverizacion (mm)(30,50)	1	1	4,500000	0,0333	0,8721		
Aspiracion (%)*Rto bomba peristaltica (%)	1	1	2,000000	0,0148	0,9143		
Aspiracion (%)*P pulverizacion (mm)	1	1	18,000000	0,1331	0,7502		
Rto bomba peristaltica (%)*P pulverizacion (mm)	1	1	40,500000	0,2995	0,6391		
<b>Resumen del ajuste</b>			<b>Análisis de varianza</b>				
R cuadrado	0,222845		<b>Fuente</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Media de los cuadrados</b>	<b>Razón F</b>
R cuadrado ajustado	-2,10862		Modelo	6	77,55000	12,925	0,0956
Raíz del error cuadrático medio	11,62863		Error	2	270,45000	135,225	<b>Prob &gt; F</b>
Media de respuesta	48,33333		C. Total	8	348,00000		0,9889
Observaciones (o suma de pesos)	9						

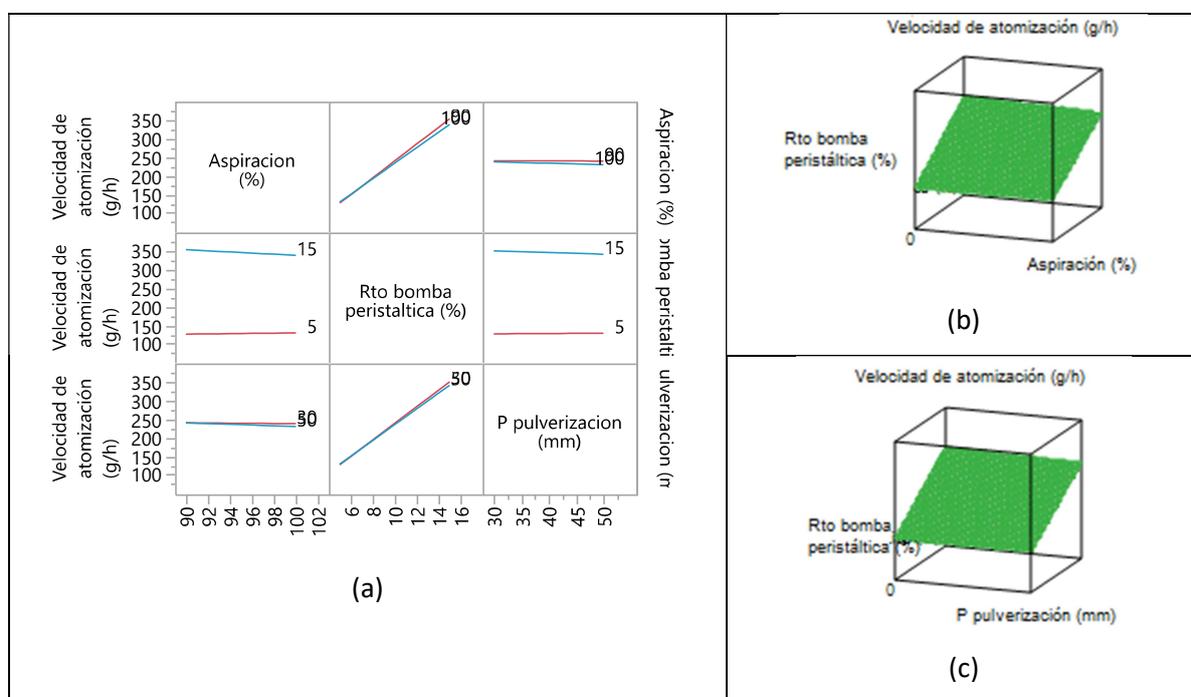
8.4.2.3. *Influencia de los factores sobre la velocidad de atomización*

El análisis de varianza proporciona los cálculos para comparar el modelo ajustado a un modelo en el que todos los valores predichos son iguales a la media de respuesta. En este caso el valor-P (Prob > F) de este ensayo es inferior a 0,05 (0,0140) (Tabla 29). Esto significa que hay evidencias de que al menos uno de los efectos estudiados es significativo para el modelo construido. Efectivamente, el rendimiento de la bomba peristáltica contribuye de forma estadísticamente significativa sobre la velocidad de atomización del proceso ya que el valor-P es 0,0024 (Tabla 29), valor suficientemente pequeño como para indicar una significación convincente. La velocidad de atomización es un parámetro que indica la eficiencia del proceso de atomización, la cual disminuye al disminuir el flujo y aumenta al incrementarlo (Figura 53 (a), (b), (c)). En este estudio la relación es directa, ya que no hay otros factores que afecten al flujo, como son el contenido en sólidos, los materiales o la viscosidad del líquido. No obstante, la interacción del rendimiento de la bomba peristáltica con los otros dos factores no afecta de forma estadísticamente significativa a la velocidad de atomización.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Tabla 29** Test ANOVA para la velocidad de atomización.

Pruebas de los efectos						
Fuente	N parámetros	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Razón F	Prob > F	
Aspiracion (%) (90,100)	1	1	83,096	0,3688	0,6054	
Rto bomba peristaltica (%) (5,15)	1	1	95353,445	423,2199	0,0024*	
P pulverizacion (mm) (30,50)	1	1	29,645	0,1316	0,7515	
Aspiracion (%) * Rto bomba peristaltica (%)	1	1	165,620	0,7351	0,4816	
Aspiracion (%) * P pulverizacion (mm)	1	1	23,120	0,1026	0,7791	
Rto bomba peristaltica (%) * P pulverizacion (mm)	1	1	60,500	0,2685	0,6560	
Resumen del ajuste		Análisis de varianza				
R cuadrado	0,995314	Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de los cuadrados	Razón F
R cuadrado ajustado	0,981257	Modelo	6	95715,426	15952,6	70,8044
Raíz del error cuadrático medio	15,01015	Error	2	450,609	225,3	Prob > F
Media de respuesta	236,6778	C. Total	8	96166,036		0,0140*
Observaciones (o suma de pesos)	9					



**Figura 53** Gráficos de interacción de los factores sobre la velocidad de atomización (a). Perfiles de contorno de la velocidad de atomización respecto los factores rendimiento bomba peristáltica/aspiración (b) y rendimiento bomba peristáltica/presión de pulverización (c).

8.4.2.4. Influencia de los factores sobre la eficiencia de secado

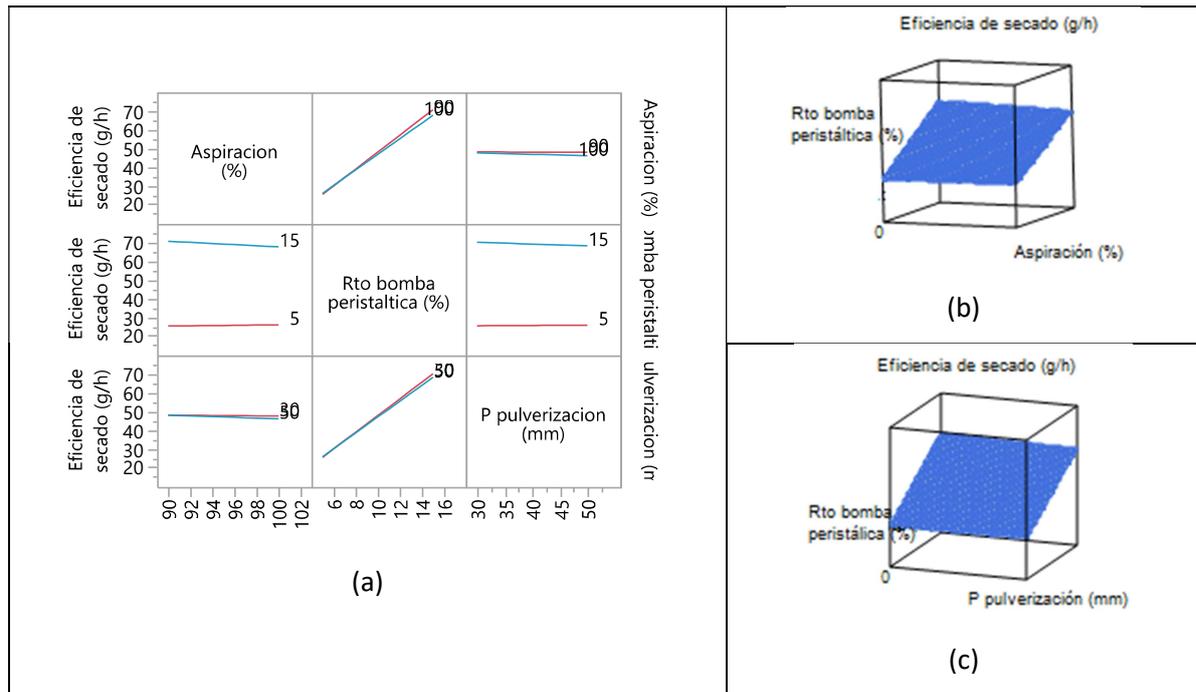
Este factor también es un parámetro de proceso, expresado como la cantidad de partículas sólidas generadas por hora. Una mayor eficiencia de secado, significa mayor producción de producto, el cual está directamente relacionado con la cantidad total de muestra preparada de estos ensayos. Al igual que sucede en la respuesta velocidad de atomización, tras realizar el test ANOVA para la eficiencia de secado, el valor-P (Prob > F) del ensayo es inferior a 0,05 (0,0142) (Tabla 30), lo cual indica que alguno de los factores o de sus interacciones afectan de forma estadística al modelo generado. Igual que la velocidad de atomización, el rendimiento de la bomba peristáltica es el factor que contribuye de forma estadísticamente significativa sobre la eficiencia de secado, con un valor-P de 0,0024 (Tabla 30). Así pues, se concluye que para el factor rendimiento de bomba peristáltica, con un nivel de confianza del 95 %, hay diferencias estadísticamente significativas en la eficiencia de secado.

En los gráficos (Figura 54 (a), (b), (c)) se observa la relación directa entre el rendimiento de la bomba peristáltica y la eficiencia de secado de los procesos realizados en este estudio. En este caso, tampoco hay otros factores que afecten directamente al comportamiento del flujo como el contenido en sólidos, los materiales o viscosidad del líquido, ya que todas las muestras del estudio experimental, tienen la misma composición cuantitativa y cualitativa. La interacción del rendimiento de la bomba peristáltica con la aspiración y la presión de pulverización no afecta de forma estadísticamente significativa a la eficiencia de secado.

Tabla 30 Test ANOVA para la eficiencia de secado.

Pruebas de los efectos						
Fuente	N parámetros	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Razón F	Prob > F	
Aspiracion (90,100)	1	1	3,2000	0,3504	0,6139	
Rto bomba peristaltica (5,15)	1	1	3815,0113	417,7687	0,0024*	
P pulverizacion (30,50)	1	1	1,2012	0,1315	0,7516	
Aspiracion (*)Rto bomba peristaltica (%)	1	1	6,6613	0,7295	0,4830	
Aspiracion (*)P pulverizacion (mm)	1	1	0,9113	0,0998	0,7820	
Rto bomba peristaltica (*)P pulverizacion (mm)	1	1	2,5312	0,2772	0,6511	
Resumen del ajuste		Análisis de varianza				
R cuadrado	0,995253	Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de los cuadrados	Razón F
R cuadrado ajustado	0,981014	Modelo	6	3829,5163	638,253	69,8928
Raíz del error cuadrático medio	3,021899	Error	2	18,2638	9,132	Prob > F
Media de respuesta	47,33333	C. Total	8	3847,7800		0,0142*
Observaciones (o suma de pesos)	9					

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Figura 54** Gráficos de interacción de los factores sobre la eficiencia de secado (a). Perfiles de contorno de la eficiencia de secado respecto los factores rendimiento bomba peristáltica/aspiración (b) y rendimiento bomba peristáltica/presión de pulverización.

### 8.4.2.5. Influencia de los factores sobre la temperatura de salida

Para la temperatura de salida, el test ANOVA muestra que todos los valores de p calculados para los diferentes factores son superiores a 0,05. Se concluye que estos factores no afectan de forma estadísticamente significativa a la variabilidad observada para los valores obtenidos de la temperatura de salida con un nivel de confianza del 95 % (Tabla 31). No obstante, cabe destacar el incremento de la temperatura de salida con el nivel bajo de flujo y la disminución de la temperatura de salida con el nivel alto de flujo (Tabla 27), aunque estadísticamente no sea significativa esta relación (valor-P = 0,0757) (Tabla 31).

**Tabla 31** Test ANOVA para la temperatura de salida.

<b>Pruebas de los efectos</b>						
<b>Fuente</b>	<b>N parámetros</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Razón F</b>	<b>Prob &gt; F</b>	
Aspiracion (90,100)	1	1	91,0222	0,8539	0,4530	
Rto bomba peristaltica (5,15)	1	1	1250,0000	11,7261	0,0757	
P pulverizacion (30,50)	1	1	18,0000	0,1689	0,7210	
Aspiracion (*)Rto bomba peristaltica (%)	1	1	50,0000	0,4690	0,5641	
Aspiracion (*)P pulverizacion (mm)	1	1	162,0000	1,5197	0,3429	
Rto bomba peristaltica (*)P pulverizacion (mm)	1	1	18,0000	0,1689	0,7210	
<b>Resumen del ajuste</b>			<b>Análisis de varianza</b>			
R cuadrado	0,881702	<b>Fuente</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Media de los cuadrados</b>	<b>Razón F</b>
R cuadrado ajustado	0,526806					
Raíz del error cuadrático medio	10,32473	Modelo	6	1589,0222	264,837	2,4844
Media de respuesta	83,55556	Error	2	213,2000	106,600	<b>Prob &gt; F</b>
Observaciones (o suma de pesos)	9	C. Total	8	1802,2222		0,3146

*8.4.2.6. Influencia de los factores sobre el contenido en agua (H.R %)*

Para el contenido en agua, todos los valores de p calculados para los diferentes factores son superiores a 0,05. De esta manera se concluye que estos factores no afectan de forma estadísticamente significativa a la variabilidad observada para los valores del contenido en agua de los productos resultantes con un nivel de confianza del 95 % (Tabla 32).

**Tabla 32** Test ANOVA para el contenido en agua.

<b>Pruebas de los efectos</b>						
<b>Fuente</b>	<b>N parámetros</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Razón F</b>	<b>Prob &gt; F</b>	
Aspiracion (90,100)	1	1	0,02592000	0,3456	0,6162	
Rto bomba peristaltica (5,15)	1	1	0,40051250	5,3395	0,1471	
P pulverizacion (30,50)	1	1	0,00151250	0,0202	0,9001	
Aspiracion (*)Rto bomba peristaltica (%)	1	1	0,05611250	0,7481	0,4783	
Aspiracion (*)P pulverizacion (mm)	1	1	0,01531250	0,2041	0,6957	
Rto bomba peristaltica (*)P pulverizacion (mm)	1	1	0,11281250	1,5040	0,3448	
<b>Resumen del ajuste</b>			<b>Análisis de varianza</b>			
R cuadrado	0,803178	<b>Fuente</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Media de los cuadrados</b>	<b>Razón F</b>
R cuadrado ajustado	0,212713					
Raíz del error cuadrático medio	0,273877	Modelo	6	0,61218250	0,102030	1,3602
Media de respuesta	3,19	Error	2	0,15001750	0,075009	<b>Prob &gt; F</b>
Observaciones (o suma de pesos)	9	C. Total	8	0,76220000		0,4819

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 8.4.2.7. Influencia de los factores sobre el tamaño de partícula medio $D_{V50}$

El test ANOVA realizado muestra que ni los factores estudiados ni sus interacciones influyen de forma estadísticamente significativa sobre el tamaño de partícula medio  $D_{V50}$  ya que el valor-P (Prob > F) es superior a 0,05 en todos los casos (Tabla 33).

**Tabla 33** Test ANOVA para el tamaño de partícula medio  $D_{V50}$ .

<b>Pruebas de los efectos</b>							
<b>Fuente</b>	<b>N parámetros</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Razón F</b>	<b>Prob &gt; F</b>		
Aspiracion (90,100)	1	1	1,672926	0,0700	0,8161		
Rto bomba peristaltica (5,15)	1	1	0,035645	0,0015	0,9727		
P pulverizacion (30,50)	1	1	13,040725	0,5457	0,5370		
Aspiracion (*)Rto bomba peristaltica (%)	1	1	0,259200	0,0108	0,9266		
Aspiracion (*)P pulverizacion (mm)	1	1	5,944352	0,2488	0,6674		
Rto bomba peristaltica (*)P pulverizacion (mm)	1	1	2,459762	0,1029	0,7788		
<b>Resumen del ajuste</b>			<b>Análisis de varianza</b>				
R cuadrado	0,328804		<b>Fuente</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Media de los cuadrados</b>	<b>Razón F</b>
R cuadrado ajustado	-1,68479		Modelo	6	23,412609	3,9021	0,1633
Raíz del error cuadrático medio	4,888398		Error	2	47,792863	23,8964	<b>Prob &gt; F</b>
Media de respuesta	15,00322		C. Total	8	71,205472		0,9645
Observaciones (o suma de pesos)	9						

### 8.4.2.8. Influencia de los factores sobre el factor *span*

Para el índice *span*, el valor-P calculado para todos los factores y sus interacciones, así como el del modelo creado, es superior a 0,05, lo cual indica que estos factores no afectan de forma estadísticamente significativa a la distribución del tamaño de partícula (Tabla 34).

**Tabla 34** Test ANOVA para el factor *span*.

<b>Pruebas de los efectos</b>						
<b>Fuente</b>	<b>N parámetros</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Razón F</b>	<b>Prob &gt; F</b>	
Aspiracion (90,100)	1	1	0,00830961	0,4826	0,5591	
Rto bomba peristaltica (5,15)	1	1	0,13833800	8,0339	0,1052	
P pulverizacion (mm)(30,50)	1	1	0,01901250	1,1041	0,4036	
Aspiracion (%)*Rto bomba peristaltica (%)	1	1	0,00806450	0,4683	0,5644	
Aspiracion (%)*P pulverizacion (mm)	1	1	0,00000200	0,0001	0,9924	
Rto bomba peristaltica (%)*P pulverizacion (mm)	1	1	0,06734450	3,9110	0,1866	
<b>Resumen del ajuste</b>		<b>Análisis de varianza</b>				
R cuadrado	0,875001	<b>Fuente</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Media de los cuadrados</b>	<b>Razón F</b>
R cuadrado ajustado	0,500004	Modelo	6	0,24107111	0,040179	2,3334
Raíz del error cuadrático medio	0,131222	Error	2	0,03443845	0,017219	<b>Prob &gt; F</b>
Media de respuesta	1,675222	C. Total	8	0,27550956		0,3301
Observaciones (o suma de pesos)	9					

**8.4.2.9. Influencia de los factores sobre el índice de cohesividad (Icd)**

Para el Icd, el test ANOVA muestra que todos los valores de p calculados para los diferentes factores son superiores a 0,05. Se concluye que estos factores no afectan de forma estadísticamente significativa a la variabilidad observada para los valores obtenidos del Icd con un nivel de confianza del 95 % (Tabla 35).

**Tabla 35** Test ANOVA para el índice de cohesividad.

<b>Pruebas de los efectos</b>						
<b>Fuente</b>	<b>N parámetros</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Razón F</b>	<b>Prob &gt; F</b>	
Aspiracion (90,100)	1	1	8,02222	0,0269	0,8847	
Rto bomba peristaltica (5,15)	1	1	288,00000	0,9669	0,4291	
P pulverizacion (mm)(30,50)	1	1	32,00000	0,1074	0,7742	
Aspiracion (%)*Rto bomba peristaltica (%)	1	1	2,00000	0,0067	0,9422	
Aspiracion (%)*P pulverizacion (mm)	1	1	18,00000	0,0604	0,8287	
Rto bomba peristaltica (%)*P pulverizacion (mm)	1	1	364,50000	1,2238	0,3839	
<b>Resumen del ajuste</b>		<b>Análisis de varianza</b>				
R cuadrado	0,544649	<b>Fuente</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Media de los cuadrados</b>	<b>Razón F</b>
R cuadrado ajustado	-0,8214	Modelo	6	712,5222	118,754	0,3987
Raíz del error cuadrático medio	17,25833	Error	2	595,7000	297,850	<b>Prob &gt; F</b>
Media de respuesta	195,5556	C. Total	8	1308,2222		0,8384
Observaciones (o suma de pesos)	9					

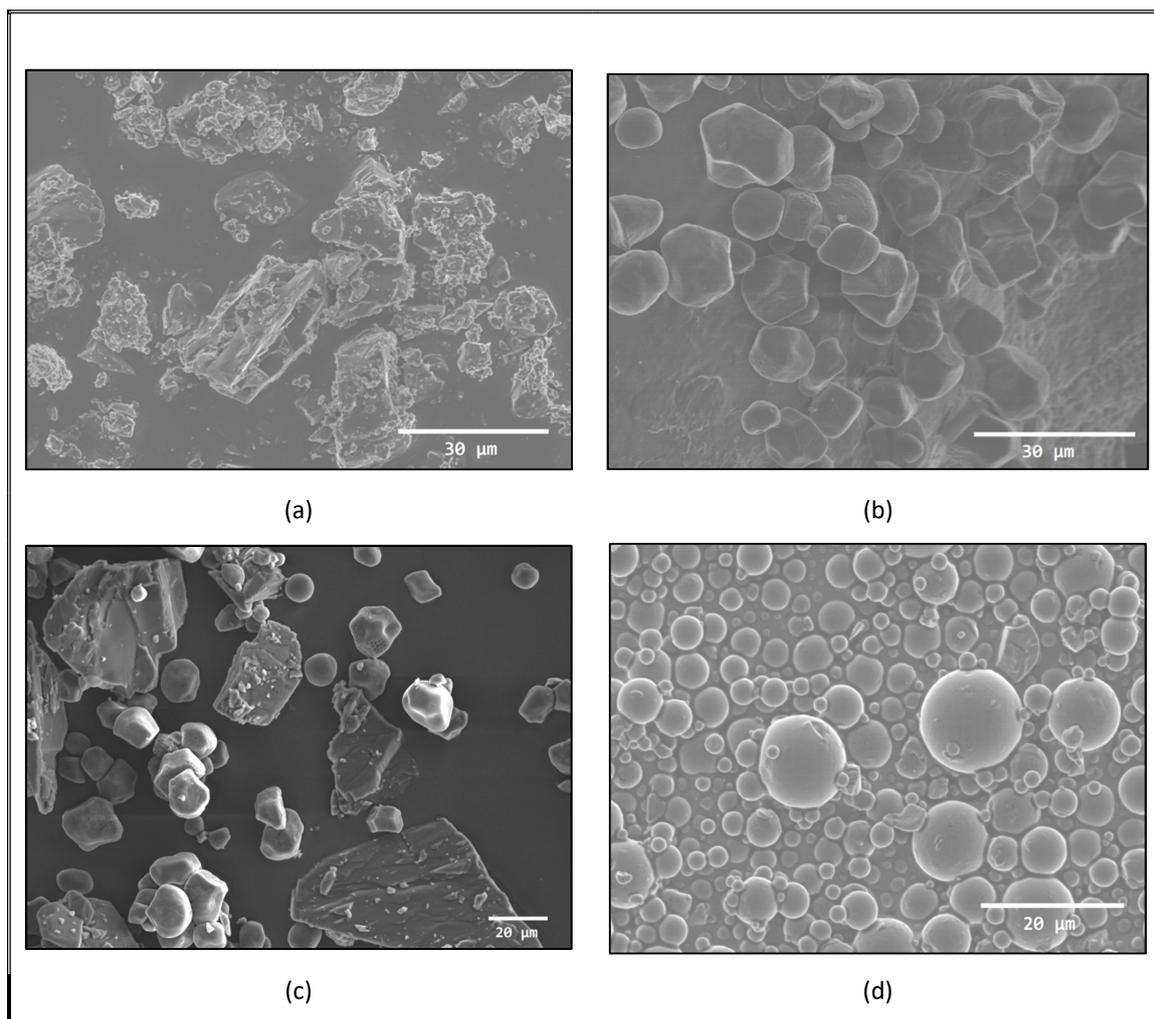
## **8.5 Evaluación comparativa del prototipo de excipiente co-procesado para aplicación en compresión directa**

### **8.5.1 Caracterización estructural**

El objetivo de este estudio de caracterización estructural es el de elucidar si se observan cambios químicos o polimórficos en la maltosa tras el proceso de atomización junto al almidón de maíz. Para ello se toman como muestra, los propios excipientes iniciales, la mezcla física entre ambos y el prototipo de excipiente co-procesado 53A.

#### *8.5.1.1. Microscopía electrónica de barrido (SEM, Scanning Electron Miscroscopy)*

La Figura 55 muestra las imágenes obtenidas por SEM. La maltosa tipo II presenta una morfología de partícula diversa donde se encuentran fragmentos tronco-cónicos, cúbicos, etc. irregulares en cuanto a forma y tamaños (Figura 55 (a)). La forma de las partículas del almidón es de tipo esférica-poliédrica con ligeras concavidades (Figura 55 (b)). En la mezcla física se aprecian tanto las partículas de la maltosa como las de almidón de forma independiente (Figura 55 (c)). Las partículas obtenidas después de aplicar un proceso de atomización (Figura 55 (d)) muestran un cambio en la morfología, ya que se forman esferas lisas a la resolución de imagen empleada, sin apreciarse partículas de forma independiente de maltosa o almidón originales, de forma que ambos excipientes quedan integrados.

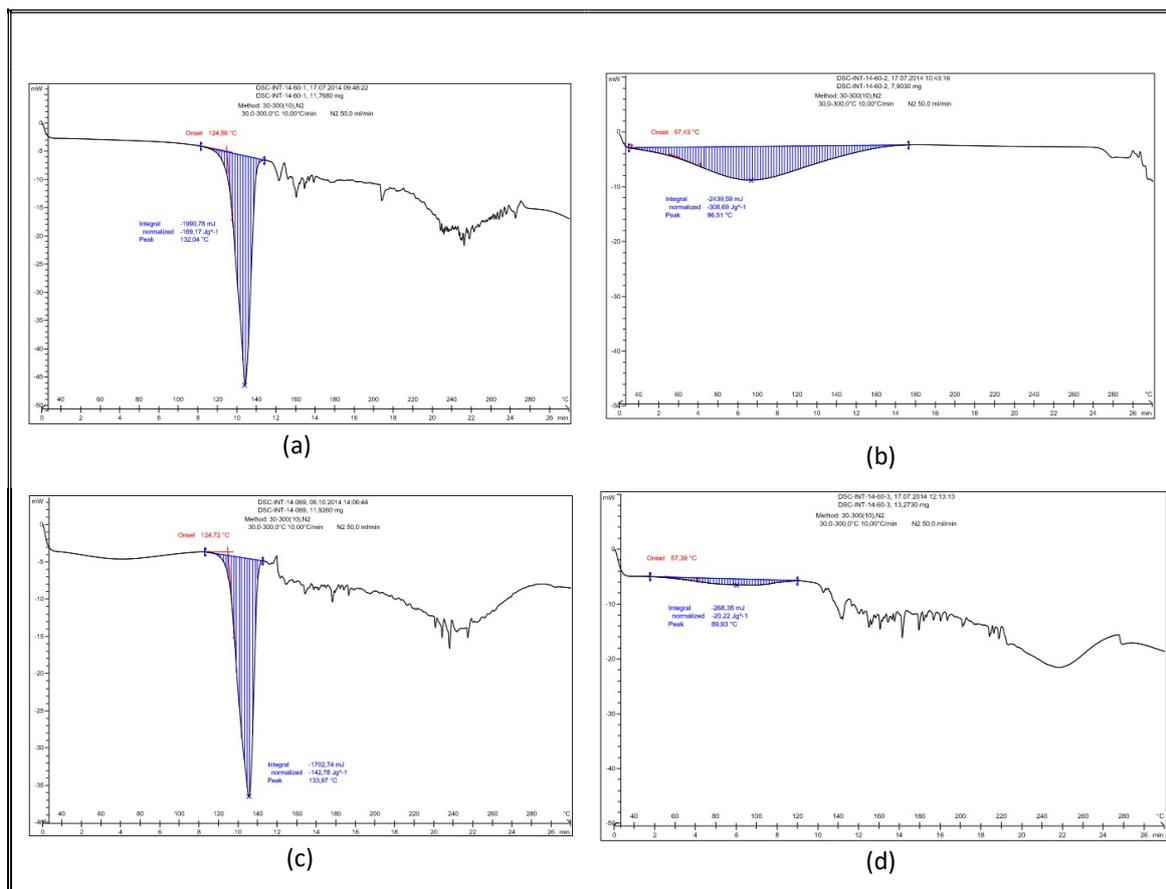


**Figura 55** Imágenes obtenidas por SEM de los excipientes iniciales maltosa tipo II (a) y almidón de maíz (b), la mezcla física (c) y el prototipo 53A (d).

#### 8.5.1.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Las curvas DSC de las muestras estudiadas muestran diferencias entre ellas. La maltosa tipo II muestra un único pico endotérmico con una entalpía de transición de  $-1990,78$  mJ a una temperatura de  $132,04$  °C (Figura 56 (a)), perfil muy similar al de la mezcla física entre los dos excipientes iniciales, el cual presenta también un único pico endotérmico a  $-1702,74$  mJ a una temperatura de  $133,97$  °C (Figura 56 (c)), debido a la presencia mayoritaria de maltosa tipo II. Para el almidón de maíz, la energía absorbida es mayor, con un valor de  $-2439,59$  mJ a una temperatura de  $96,51$  °C (Figura 56 (b)). En el caso de la muestra 53A, se obtiene un perfil diferente, en el que la entalpía de transición es inferior a la de la maltosa y la mezcla física, presentando un valor de  $-268,35$  mJ a  $89,93$  °C (Figura 56 (d)). El proceso de atomización y la inclusión del almidón de maíz en su estructura han modificado la curva de flujo calorífico respecto al tiempo y a la temperatura. No obstante, no se observan picos exotérmicos que muestren algún tipo de reacción o incompatibilidad entre ambos excipientes después de ser procesados mediante atomización.

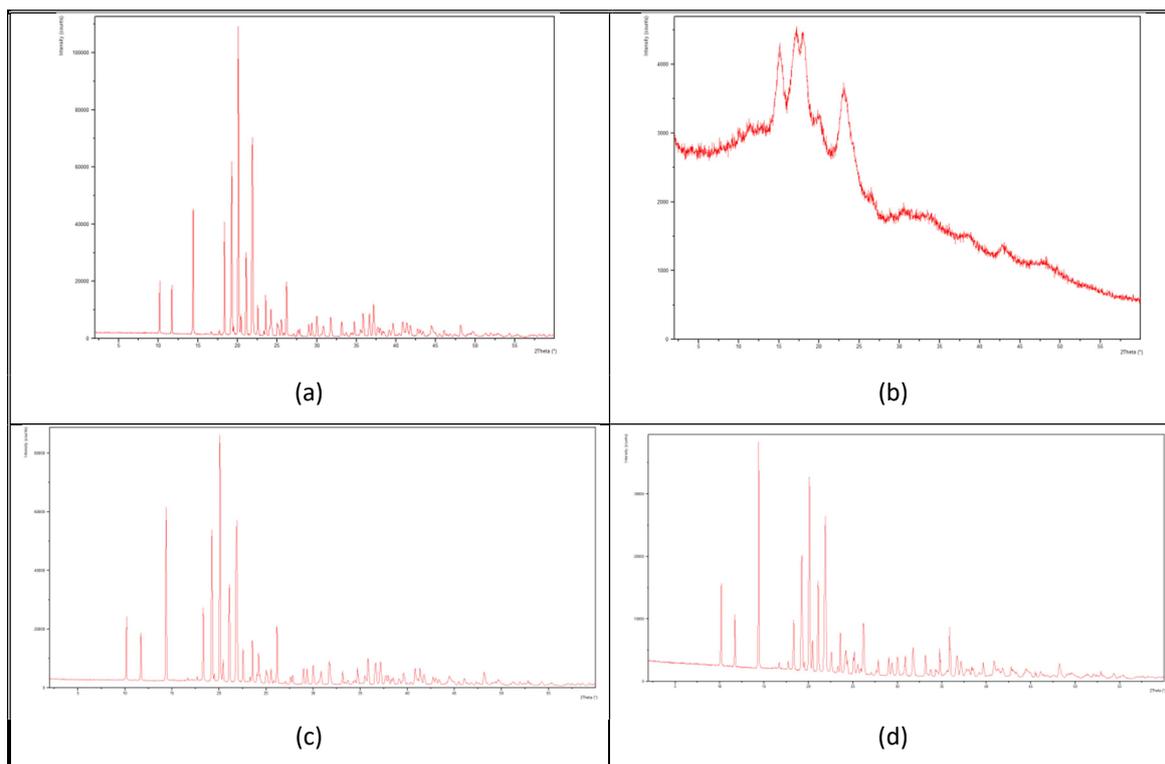
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Figura 56** Curvas DSC resultantes de los excipientes iniciales maltosa tipo II y almidón de maíz, la mezcla física y el prototipo 53A.

### 8.5.1.3. Difracción de Rayos X (XRD)

Con el objetivo de determinar si el proceso de atomización aplicado implica la formación de alguna nueva entidad química, se obtienen los siguientes patrones de difracción de rayos X (Figura 57 (a)-(d)). El difractograma correspondiente al almidón de maíz (Figura 57 (b)) muestra un perfil combinado, ya que tiene regiones amorfas y cristalinas (Hughes *et al.*, 2016). El resto de difractogramas correspondiente a la maltosa tipo II (Figura 57 (a)), la mezcla física (Figura 57 (c)) y la muestra 53A (Figura 57 (d)) muestran los picos principales correspondientes a la maltosa en la misma región del ángulo de difracción, lo cual indica que no hay diferencias significativas entre estas muestras ya que no hay grandes cambios químicos inducidos por la aplicación de un proceso de atomización.

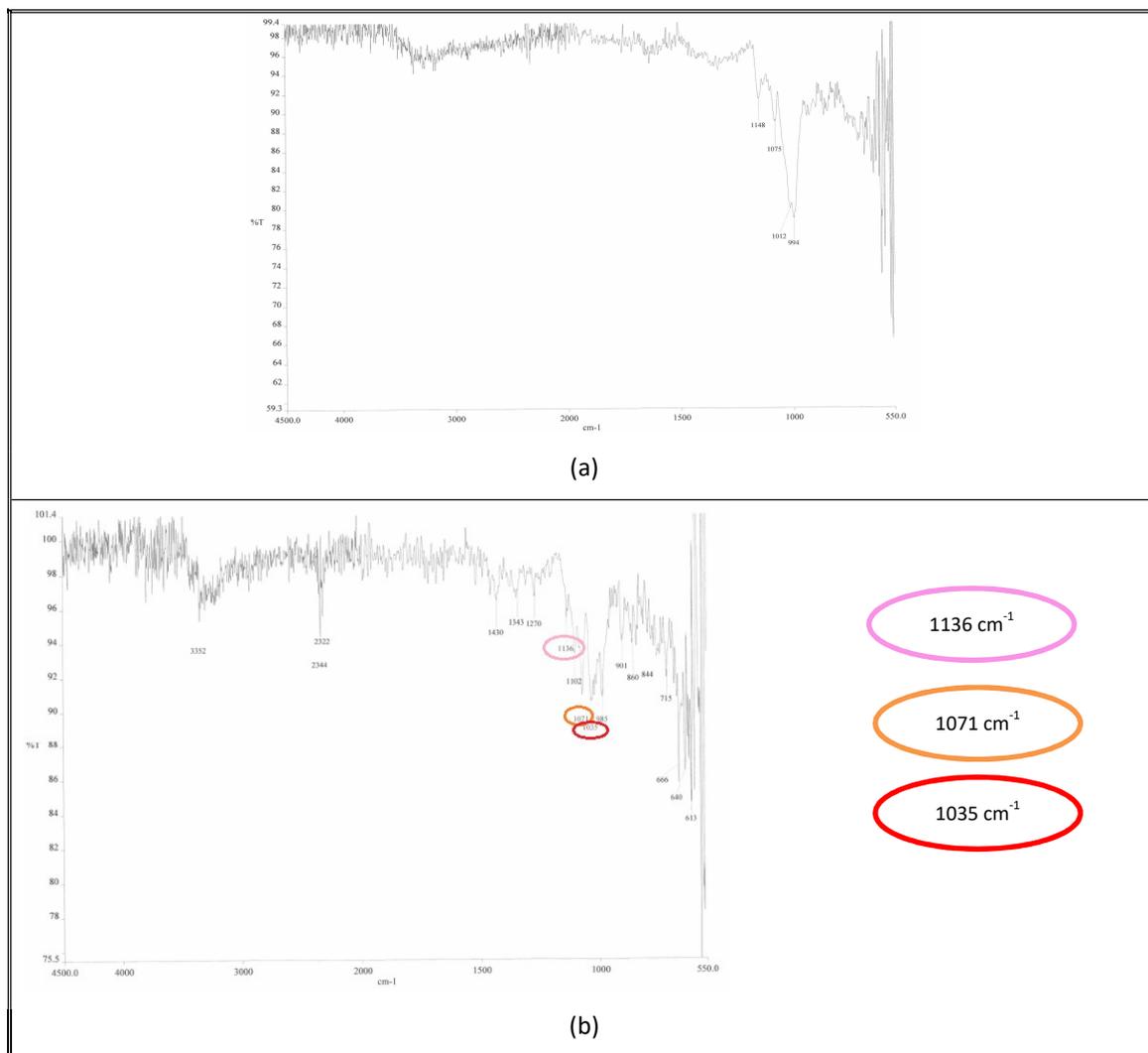


**Figura 57** Patrones de difracción obtenidos de los excipientes iniciales maltosa tipo II y almidón de maíz, la mezcla física y el prototipo 53A.

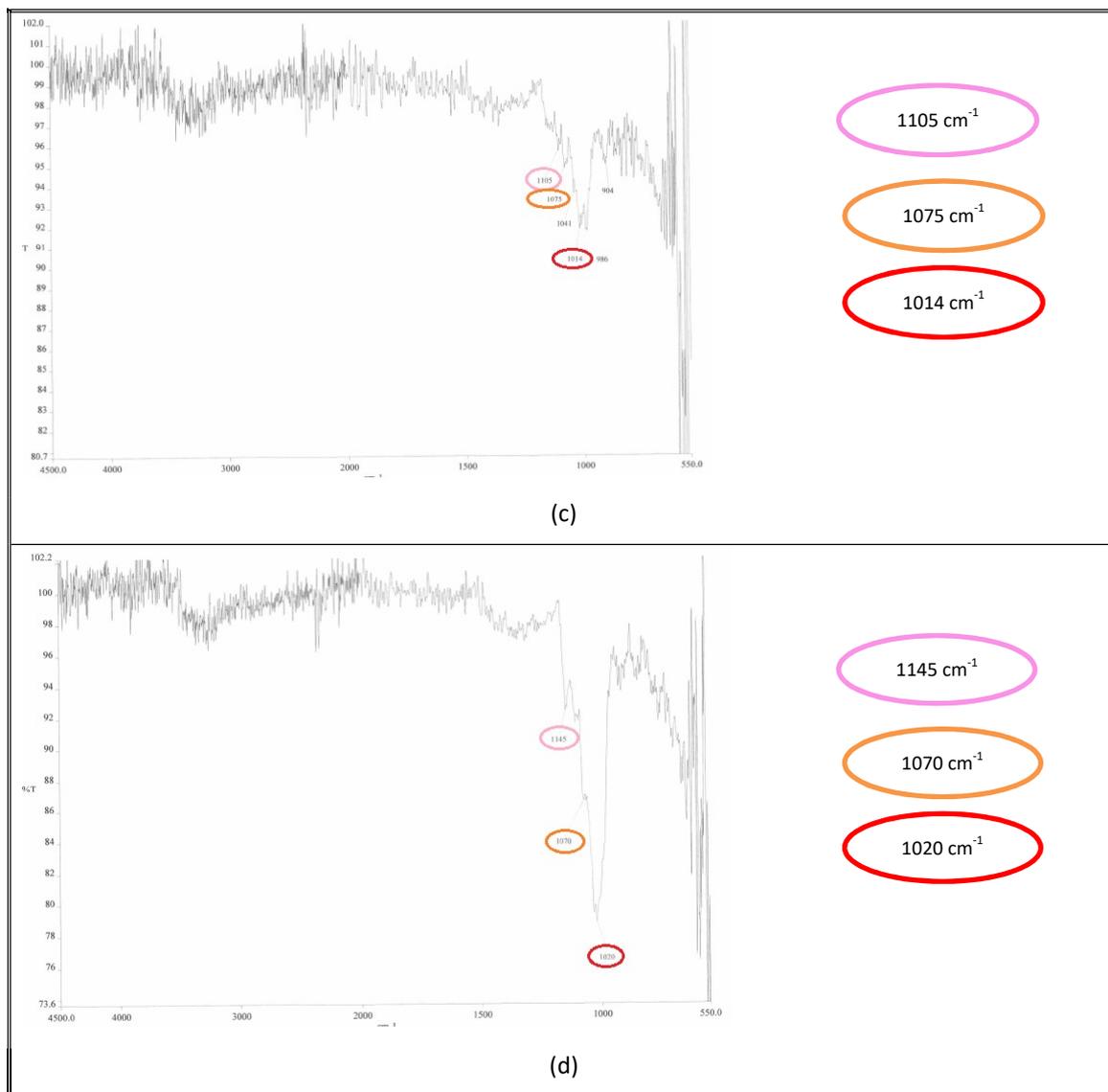
#### 8.5.1.4. Espectroscopia de Infrarrojos (IR spectroscopy)

El espectro IR obtenido en un rango de  $4500 - 550 \text{ cm}^{-1}$  de cada muestra se presenta en Figura 58 y Figura 59. En la denominada zona de la huella dactilar (de  $1500$  a  $600 \text{ cm}^{-1}$ ), es donde se encuentra en este caso la flexión de enlaces C-O. Los principales picos del almidón de maíz se encuentran a las longitudes de onda  $1148$ ,  $1075$ ,  $1012$  y  $994 \text{ cm}^{-1}$  (Figura 60 (a)) y se compara con bibliografía específica para su confirmación (*Institute of Chemistry University of Tartu, 2015b*). Para la maltosa tipo II los picos característicos de la sustancia se encuentran a  $1136$ ,  $1071$  y  $1035 \text{ cm}^{-1}$  (Figura 60 (b)) y también se compara el espectro obtenido con bibliografía específica (*Institute of Chemistry University of Tartu, 2015a*). Tanto para la mezcla física como para el producto atomizado 53A, se marcan en diferentes colores los picos obtenidos que muestran la presencia mayoritaria en la composición de la maltosa tipo II y que prácticamente se corresponden a los anteriores indicados para la maltosa. En la mezcla física estos picos se encuentran a las longitudes de onda  $1105$ ,  $1075$  y  $1014 \text{ cm}^{-1}$  (Figura 61 (c)) y en el prototipo 53A a las longitudes de onda correspondientes a  $1145$ ,  $1070$  y  $1020 \text{ cm}^{-1}$  (Figura 61 (d)). Esto significa, que no se han encontrado diferencias evidentes en los espectros en estas regiones, tanto para la mezcla física como para el atomizado 53A en comparación con la maltosa tipo II. En definitiva, parece ser que los procesos de atomización y de mezcla no provocan cambios evidentes en los enlaces químicos de la propia estructura.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Figura 60** Espectros IR de los excipientes iniciales almidón de maíz (a) y maltosa tipo II (b).

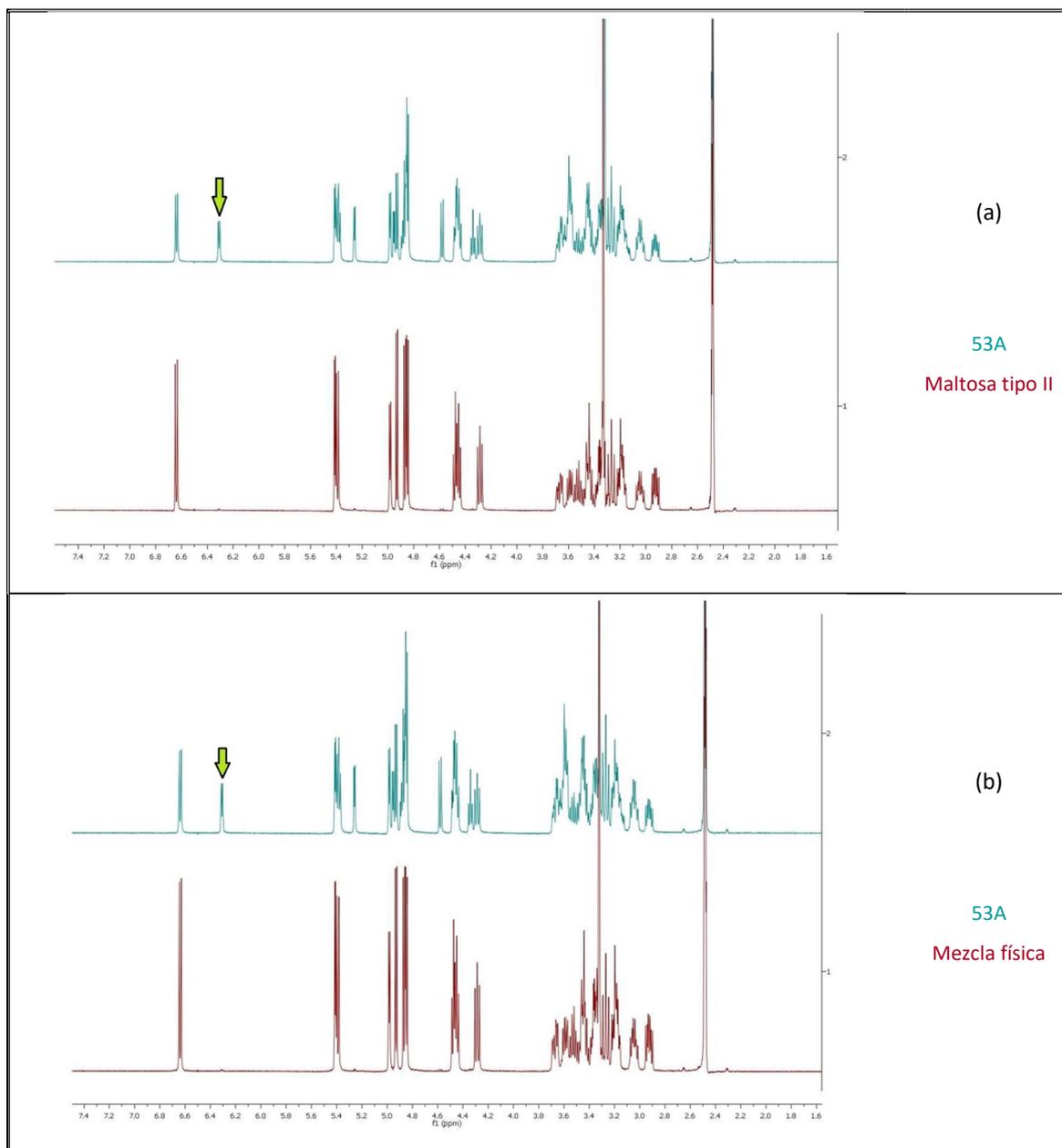


**Figura 61** Espectros IR de la mezcla física de maltosa tipo II y almidón de maíz (c) y del prototipo 53A (d) (continuación).

#### 8.5.1.5. Resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H-NMR)

De forma complementaria a los resultados obtenidos con las otras técnicas, se aplica <sup>1</sup>H-NMR. La Figura 62(a) muestra los espectros superpuestos del prototipo 53A y de la maltosa tipo II, y la Figura 62 (b) muestra los espectros superpuestos del prototipo 53A y de la mezcla física entre los dos excipientes iniciales. El almidón de maíz es muy poco soluble en el solvente empleado (DMSO); es preferible para su identificación el IR en este caso. No obstante, las comparativas relevantes son entre 53A y maltosa tipo II y 53A y mezcla física. El pico que aparece a aproximadamente 2,5 ppm corresponde al DMSO. Los espectros muestran los mismos picos para la maltosa tipo II y para la mezcla física. En el caso del atomizado 53A, aparece un pico de mayor altura a 6,3 ppm, señalado con una flecha en las imágenes, que corresponde a la presencia del almidón de maíz integrado en la estructura del prototipo y que no aparece en la mezcla física.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Figura 62** Gráficos superpuestos de los espectros de <sup>1</sup>H-NMR del prototipo 53A respecto maltosa tipo II (a) y del prototipo 53A respecto la mezcla física (b).

8.5.1.6. Mediciones de densidad real y análisis de tamaño de partícula

Los resultados de la densidad real, de los tamaños de partícula y del *span* de las muestras se presentan en la Tabla 36.

**Tabla 36** Mediciones de la densidad real, de los tamaños de partícula y del factor *span* de los excipientes iniciales almidón de maíz y maltosa tipo II, la mezcla física y el prototipo 53A

Muestra	Densidad (g cm <sup>-3</sup> ) <sup>(1)</sup>	D <sub>V10.3</sub> /μm	D <sub>V50.3</sub> /μm	D <sub>V90.3</sub> /μm	Span
Almidón de maíz	1,5984 ± 0,0017	10,26 ± 0,22	19,00 ± 0,12	35,11 ± 1,02	1,31
Maltosa tipo II	1,5379 ± 0,0021	31,32 ± 0,21	96,28 ± 0,44	237,73 ± 5,17	2,89
Mezcla física	1,6441 ± 0,0017	15,26 ± 0,14	88,73 ± 1,42	346,54 ± 18,80	3,73
53A	1,7485 ± 0,0043	10,25 ± 0,05	22,54 ± 0,26	36,89 ± 1,02	1,45

<sup>(1)</sup>Determinada con un picnómetro de helio (media ± SD, n = 5).

Los valores obtenidos al determinar las densidades reales muestran resultados diferentes. La maltosa tipo II presenta la densidad más baja con un valor de 1,5379 g cm<sup>-3</sup> y el siguiente es el almidón de maíz con un valor de 1,5984 g cm<sup>-3</sup>. La mezcla física entre ambos excipientes tiene una densidad superior (1,6441 g cm<sup>-3</sup>). El prototipo 53A es el que mayor densidad real presenta, con un valor de 1,7485 g cm<sup>-3</sup>.

Las diferencias en el tamaño de partícula también son evidentes. El almidón de maíz presenta una D<sub>V50</sub> de 19,00 μm con una distribución de tamaño de partícula estrecha (1,31 de *span*) y la maltosa tipo II de 96,28 μm, con distribución de tamaño de partícula más amplia (2,89 de *span*), ya que sus partículas son muy irregulares en cuanto a forma y tamaño. La mezcla física entre los dos excipientes presenta una distribución de tamaño de partícula aún más amplia, en la que el factor *span* es de 3,73 y la cual presenta un tamaño de partícula medio de 88,73 μm. La muestra atomizada 53A muestra un D<sub>V50</sub> de 22,54 μm y una distribución de tamaño de partícula estrecha (1,45 de factor *span*). El proceso de atomización sí tiene afectación sobre la densidad real, tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula del excipiente mayoritario y de la mezcla física.

## **8.5.2 Estudio físico-mecánico del prototipo de excipiente co-procesado frente a la mezcla física simple**

### *8.5.2.1. Metodología SeDeM: viabilidad de las muestras para compresión directa*

La Tabla 37 muestra de forma comparativa los resultados obtenidos al analizar la muestra física compuesta por los dos excipientes iniciales, maltosa tipo II y almidón de maíz, y el prototipo de excipiente co-procesado resultante del proceso de atomización desarrollado. La Figura 63 muestra los diagramas SeDeM elaborados de ambas muestras.

El índice de buena compresión (IGC) de 53A presenta un valor superior a 5 (5,15), mientras que la mezcla física obtiene un resultado inferior a 5 (4,42) y aunque este índice proporciona una idea global del carácter de las muestras como excipientes con aplicación en compresión directa, se revisan todas las medias de incidencia obtenidas para evaluar los resultados.

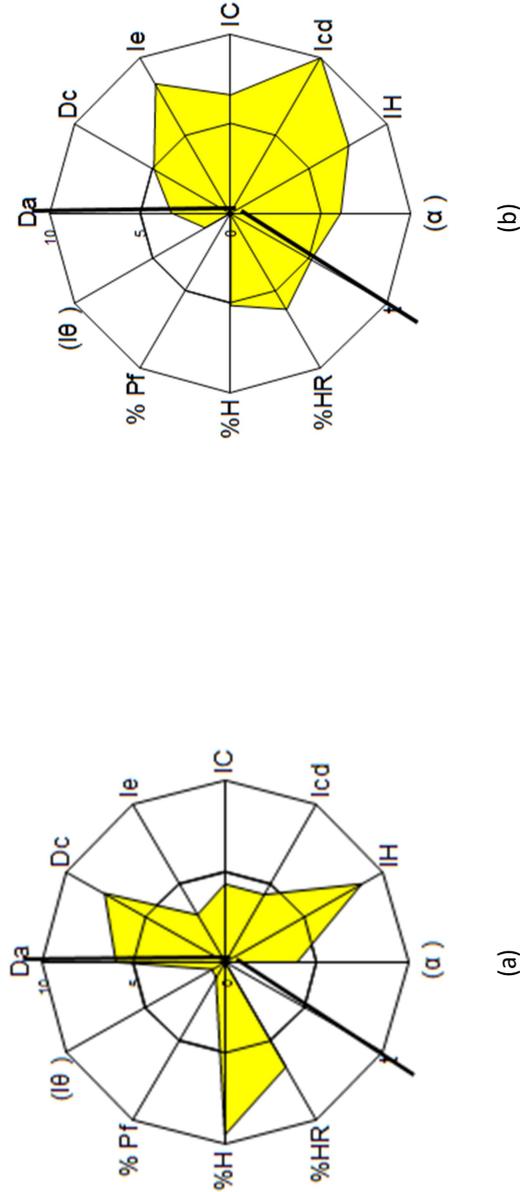
La media de incidencia compresibilidad para la muestra 53A es muy superior a la de la mezcla simple, con valores de 8,30 y 3,87 respectivamente. Este hecho es debido a que tanto el índice de esponjosidad, el índice de Carr y el índice de cohesividad presentan valores de radio superiores a 5 (8,32, 6,59 y 10,00 respectivamente), mientras que para la mezcla física ninguno de estos parámetros supera el 5.

La incidencia deslizamiento/fluidez presenta un resultado de 6,27 para el prototipo 53A y un valor de 4,19 para la mezcla física. De nuevo en esta incidencia, los tres parámetros que la conforman, índice de Hausner, ángulo de reposo y tiempo de deslizamiento presentan valores superiores a 5 para el prototipo (7,55, 6,10 y 5,17 respectivamente) e inferiores a 5 para la mezcla física en dos de ellos (ángulo de reposo y tiempo de deslizamiento).

Para la incidencia lubricación/estabilidad, ambos productos muestran un resultado superior a 5. No obstante, el valor para la mezcla física es de 8,10 y el de 53A es de 5,69, debido únicamente a que el parámetro higroscopicidad en la muestra física tiene una puntuación muy elevada siendo 9,52 y la de 53A de 5,17, resultado que influye en el cómputo final.

**Tabla 37** Radios de los parámetros, medias de incidencias e índices paramétricos para el excipiente co-procesado prototipo y la mezcla física según Metodología SeDeM.

Muestra	Medias de incidencias											Índice								
	Da	Dc	Ie	IC	Icd	IH	( $\alpha$ )	t''	%HR	%H	%Pf	( $I\theta$ )	Dimensiones	Compresibilidad	Deslizamiento/ Fluidez	Lubricación/ Estabilidad	Dosificación/ Lubricación	IP	IPP	IGC
Mezcla física	5,95	7,58	3,01	4,30	4,30	8,63	3,94	0,00	6,67	9,52	0,99	0,80	6,77	3,87	4,19	8,10	0,90	0,42	4,64	4,42
53A	3,30	4,92	8,32	6,59	10,00	7,55	6,10	5,17	6,21	5,17	0,00	1,65	4,11	8,30	6,27	5,69	0,83	0,67	5,41	5,15



**Figura 63** Diagramas SeDeM de la mezcla física (a) y del excipiente co-procesado prototipo 53A (b).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La media de la incidencia dimensiones muestra un valor obtenido de 6,77 para la mezcla física y un valor de 4,11 para el prototipo 53A. Esto es a consecuencia de que las densidades de 53A son bajas, debido a que la mayor parte de los productos que se obtienen por atomización presentan un mayor volumen que otros materiales. Aun así, en este caso este resultado no afecta principalmente a la capacidad de compactación del prototipo como se demuestra en los siguientes apartados.

La incidencia dosificación/lubrificación es prácticamente 0 en ambos casos, que para la mezcla física es debido a la elevada dispersión en la distribución del tamaño de partícula en los tamices empleados y la poca presencia de partículas finas, y para el caso de 53A debido a que su tamaño de partícula es muy pequeño, con lo que este método no sería el adecuado para medir su distribución de tamaño de partícula y sí el empleado en el estudio mediante difracción láser.

Con lo cual, al realizar la evaluación siguiendo los criterios establecidos por la metodología SeDeM, se ha conseguido mejorar las incidencias más influyentes en un proceso de compresión, la incidencia compresibilidad y la de deslizamiento/fluidez. Además, se ha conseguido retener y mejorar la capacidad de compresión (evaluado con el Icd de la maltosa tipo II inicial), tal como refleja el concepto de *particle engineering* en la definición y desarrollo de la metodología a seguir en la obtención de un excipiente co-procesado. Las incidencias dimensiones y lubricación/estabilidad evaluadas mediante SeDeM proporcionan valores inferiores a la mezcla física pero presentan resultados correctos. Tanto para la mezcla física como para el prototipo 53A, la incidencia dosificación/lubrificación presenta valores muy bajos, debido principalmente a las diferencias de tamaño de partícula y distribución de ambos.

### *8.5.2.2. Compresión de las muestras. Análisis de los parámetros farmacotécnicos de los comprimidos*

En este estudio, la mezcla física preparada y el prototipo 53A atomizado, se mezclan con 3,5 % de lubricante SeDeM y se comprimen con una máquina de comprimir rotatoria, con un llenado de las matrices adaptado a las cantidades de muestra, utilizando para ello punzones redondos de 10 mm de diámetro y ajustando a un peso teórico de 300 mg. La Figura 64 muestra el aspecto de los comprimidos del prototipo obtenidos a fuerza de compresión 15 KN (comprimidos redondos de color blanco). Durante dicho proceso no se observan defectos de comprimidos, como *capping* o exfoliación.



**Figura 64** Aspecto comprimidos de 53A a 15 KN.

La Tabla 38 muestra los parámetros farmacotécnicos obtenidos mediante compresión directa en máquina de comprimir rotatoria de la mezcla física y el prototipo 53A.

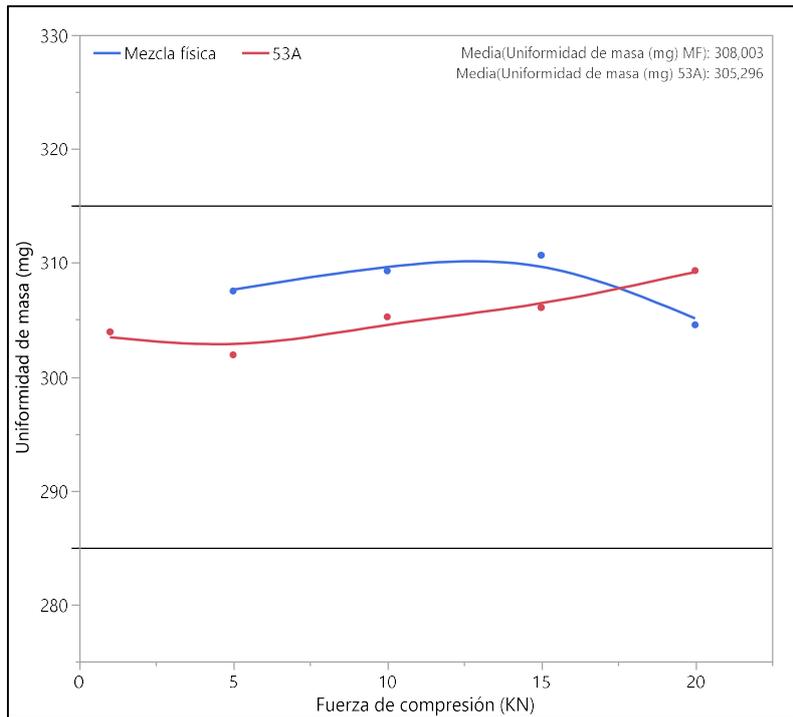
A la menor fuerza de compresión ejercida, 1 KN no se pueden obtener comprimidos de la mezcla física, puesto que se desmoronan al salir de la matriz. A la misma fuerza de compresión sí hay compactación de 53A, aunque ésta es muy débil, por lo que los comprimidos presentan valores muy bajos de resistencia a la rotura, y en consecuencia valores bajos en el tiempo de disgregación y ensayo de friabilidad descartado por rotura de comprimidos.

La uniformidad de masa de los comprimidos se mantiene estable para ambas muestras a las diferentes fuerzas de compresión, manteniendo su peso entre los límites  $\pm 5\%$  del peso teórico 300 mg. La Figura 65 muestra el gráfico para la uniformidad de masa respecto a la fuerza de compresión.

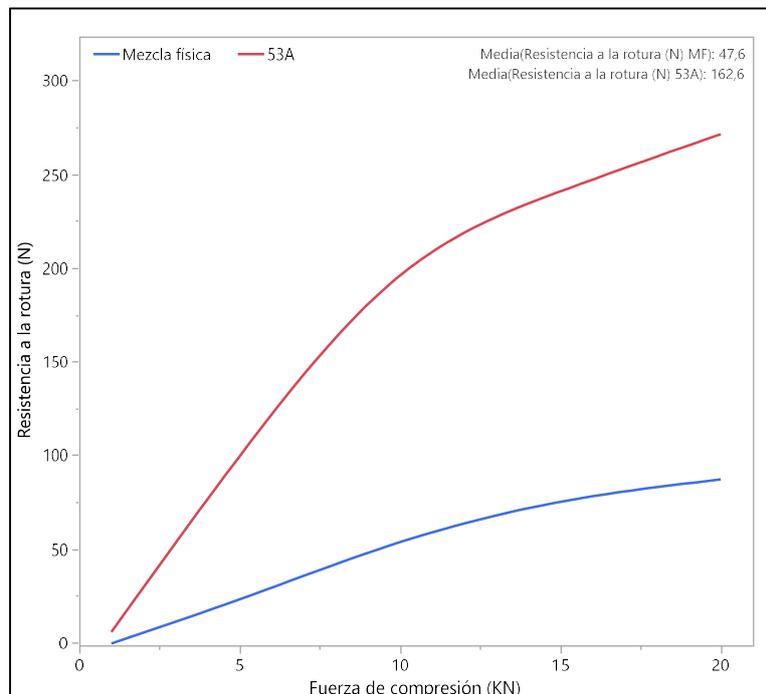
Los resultados obtenidos al analizar la resistencia a la rotura al ejercer diferentes presiones difieren entre ellos. Aun así las dos muestras van incrementando sus valores a medida que se incrementa la fuerza de compresión, aunque a diferente proporción. A una baja presión de sólo 5 KN, ya se observa un valor medio de 96 N para el prototipo 53A, mientras que para la mezcla física es de tan solo 21 N. El valor máximo de resistencia a la rotura de los comprimidos del prototipo es de 271 N a los 20 KN ejercidos, y de 86 N para la mezcla física a la misma presión. Es destacable el incremento de resistencia a la rotura del prototipo al pasar de 5 KN a 10 KN siendo de 96 N y 206 N respectivamente. La Figura 66 muestra los gráficos obtenidos de los resultados de resistencia a la rotura de las dos muestras estudiadas al aplicar las fuerzas de compresión.

**Tabla 38** Parámetros farmacotécnicos obtenidos mediante compresión directa en máquina de comprimir rotatoria de la mezcla física y el prototipo 53A.

Parámetro	Muestra	Fuerza de compresión aplicada (KN)							
		1	5	10	15	20			
Uniformidad de masa (mg) (media ± SD)	Mezcla física	-	307,51 ± 3,59	309,29 ± 4,46	310,66 ± 3,58	304,55 ± 2,57			
	53A	303,93 ± 6,29	301,91 ± 3,40	305,25 ± 8,70	306,07 ± 3,55	309,32 ± 3,21			
Resistencia a la rotura (N) (media ± SD)	Mezcla física	-	21 ± 2	55 ± 9	76 ± 7	86 ± 6			
	53A	4 ± 3	96 ± 23	207 ± 23	235 ± 31	271 ± 19			
Tiempo de disgregación (min) (media ± SD)	Mezcla física	-	0,38 ± 0,00	0,38 ± 0,00	0,58 ± 0,20	0,62 ± 0,00			
	53A	0,17 ± 0,01	3,55 ± 0,00	4,01 ± 0,06	4,98 ± 1,67	7,72 ± 2,37			
Friabilidad (%)	Mezcla física	-	2,69	1,62	0,94	0,92			
	53A	-	1,16	0,54	0,39	0,52			
Altura (mm) (media ± SD)	Mezcla física	-	3,02 ± 0,03	2,89 ± 0,05	2,91 ± 0,06	2,81 ± 0,06			
	53A	4,04 ± 0,03	3,19 ± 0,03	2,90 ± 0,08	2,83 ± 0,02	2,84 ± 0,02			
Diámetro (mm) (media ± SD)	Mezcla física	-	10,03 ± 0,01	10,04 ± 0,02	10,07 ± 0,01	10,06 ± 0,01			
	53A	10,02 ± 0,03	10,07 ± 0,02	10,04 ± 0,03	10,02 ± 0,02	10,01 ± 0,01			



**Figura 65** Uniformidad de masa de los comprimidos de la mezcla física y del prototipo 53A a diferentes fuerzas de compresión ejercidas.



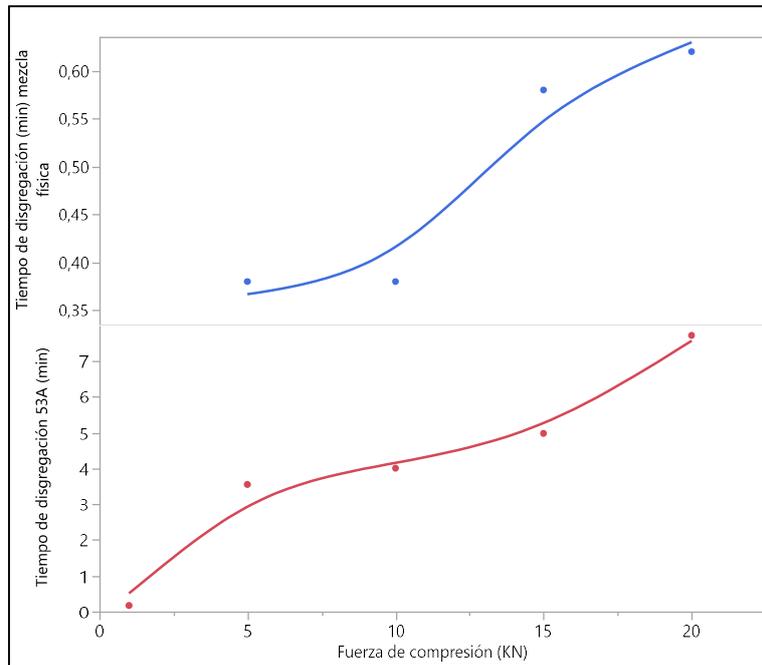
**Figura 66** Resistencia a la rotura de los comprimidos de la mezcla física y del prototipo 53A a diferentes fuerzas de compresión ejercidas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

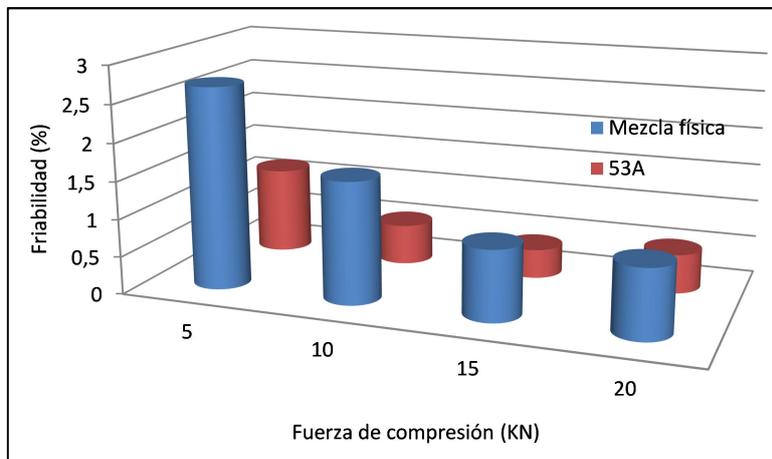
En cuanto a la disgregación, se observa como los comprimidos de mezcla física presentan tiempos relativamente bajos a todas las fuerzas de compresión (entre 0,38 y 0,68 minutos), debido fundamentalmente a las bajas durezas de los comprimidos. Con el mismo criterio, se observa como el prototipo 53A presenta tiempos superiores en todos los casos que los comprimidos de mezcla física, y que es directamente proporcional al incremento de presión aplicada por los punzones. No obstante, todos los valores obtenidos son inferiores a los 15 minutos establecidos por Farmacopea Europea para comprimidos de liberación inmediata (*European Pharmacopeia, 2014j*). La Figura 67 muestra la relación entre tiempo de disgregación y presión ejercida para los dos productos en estudio.

De forma inversa, a medida que el comprimido gana dureza al incrementar la presión, la friabilidad de los comprimidos disminuye para la mezcla física, pero más notablemente para el prototipo 53A donde la compactación ha resultado ser más efectiva. A las dos fuerzas de compresión más altas, los valores de friabilidad son de 0,9 % para los comprimidos de la mezcla física y de entre 0,4 y 0,5 % para los del prototipo. Aunque la Farmacopea Europea acepta hasta un 1 % de la friabilidad en comprimidos (*European Pharmacopeia, 2014k*), a la práctica es deseable obtener resultados de friabilidad < 0,5 %. El diagrama de barras de la Figura 68 representa la friabilidad de los comprimidos respecto a la fuerza de compresión ejercida.

Finalmente, en cuanto a las dimensiones, el diámetro para todos los comprimidos es de 10 mm y se observa como la altura va disminuyendo considerablemente hasta cuando se ejercen los 10 KN de fuerza. A partir de ahí, las alturas prácticamente no varían para ambas muestras; es durante la primera fase de reordenamiento particular y liberación del aire interparticular cuando se aprecia la mayor diferencia.



**Figura 67** Tiempo de disgregación de los comprimidos de la mezcla física y del prototipo 53A a diferentes fuerzas de compresión ejercidas.



**Figura 68** Friabilidad de los comprimidos de la mezcla física y del prototipo 53A a diferentes fuerzas de compresión ejercidas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 8.5.2.3. Caracterización de las propiedades de compactación

A partir de las propiedades obtenidas de los comprimidos, peso, altura, diámetro y resistencia a la rotura y el rango de fuerzas aplicado (Tabla 38) se calculan las propiedades de compactación resistencia a la tensión (TS), fracción sólida (SF) e índice de cohesión (IC) (Tabla 39).

**Tabla 39** Propiedades de la compactación de la mezcla física y del prototipo 53A.

Propiedad de compactación	Muestra	Fuerza de compresión aplicada (KN)				
		1	5	10	15	20
Resistencia a la tensión o <i>tensile strength</i> (TS) (MPa)	Mezcla física	0,000	0,441	1,207	1,651	1,937
	53A	0,063	1,903	4,526	5,276	6,069
Fracción sólida o <i>solid fraction</i> (SF)	Mezcla física	0,546	0,680	0,760	0,784	0,791
	53A	0,620	0,785	0,821	0,816	0,831
Índice de cohesión (IC)	Mezcla física	0,000	420,0	550,0	506,7	430,0
	53A	400,0	1920,0	2070,0	1566,7	1355,0

A la menor fuerza de compresión aplicada, no se obtienen comprimidos para la mezcla física. Es por ello por lo que no se pueden realizar los cálculos para TS ni para IC; para SF, se toma como referencia para su cálculo el valor de la densidad aparente del polvo.

La Figura 69 muestra el perfil de *tabletability* (2.4.2), el cual se traza a partir de las fuerzas de compresión ejercidas versus la resistencia a la tensión o tracción adquirida aplicando el mejor ajuste cuadrático gráficamente. Se observa como a mayor fuerza de compresión, mayor es la resistencia a la tensión, que en el caso de la muestra 53A es muy superior a la muestra de la mezcla física. Esto significa que las partículas constituyentes del prototipo 53A requieren una fuerza mayor para ser separadas que las partículas que constituyen la mezcla física simple de los excipientes iniciales.

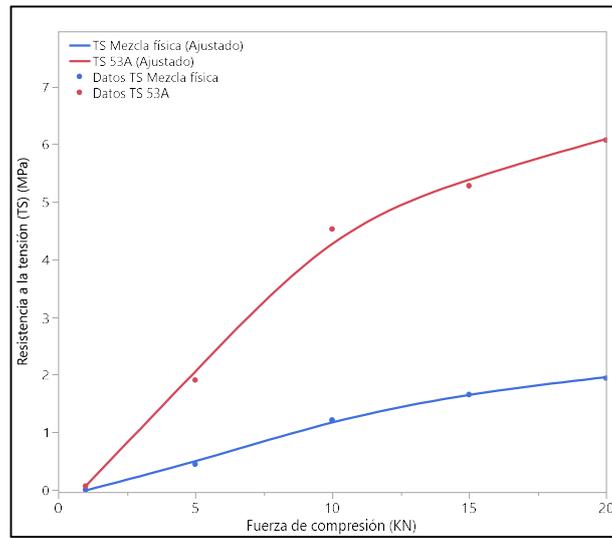
Figura 70 y Figura 71 muestran los perfiles de la compactibilidad de ambas muestras. Este tipo de perfil representa gráficamente la relación que se establece entre la resistencia a la tensión (variable dependiente) y la fracción sólida (variable independiente) en los comprimidos preparados a un rango de SF determinado. SF es una medida de compresión ya que aumenta con la presión ejercida. Las propiedades mecánicas de un polvo al compactar son dependientes de la fracción sólida. La evaluación individual de un punto concreto permite realizar comparaciones entre las muestras estudiadas cuando

se establece un valor SF estándar como representativo de los comprimidos en general. En este caso, se selecciona un 0,85SF como estándar ya que es el valor que se aproxima al punto medio del rango típico de los comprimidos de liberación inmediata (0,8-0,9) (Carlson & Hancock, 2006b). En este estudio, el valor de fracción sólida alcanzado por la mezcla física es inferior a todas las presiones ejercidas en comparación con la muestra 53A. Concretamente, a la mayor fuerza de compresión ejercida, 20 KN, se obtiene una SF de 0,791 y un valor de TS de 1,937 en los comprimidos de la mezcla física (Figura 70) y una SF de 0,831 y un valor de TS de 6,069 en los comprimidos del prototipo 53A (Figura 71). En primer lugar esto quiere decir que los comprimidos 53A presentan una mayor resistencia a la separación de sus partículas una vez se han compactado que los comprimidos de la mezcla física; y en segundo lugar, que la fracción sólida de 53A presenta un valor muy próximo al estándar establecido 0,85SF, lo cual indica un correcto perfil de compactibilidad.

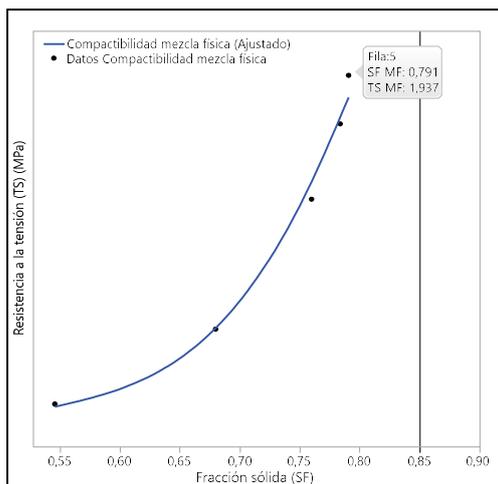
Las fuentes bibliográficas contrastadas indican que la compresión de sustancias pulverulentas con tamaño de partícula pequeño da lugar a comprimidos con valores de dureza superiores cuando se aplica en compresión directa (Haware, Bauer-Brandl & Tho, 2009, 2010; Kushner et al., 2011). Efectivamente, los comprimidos de la muestra 53A, la cual tiene tamaño de partícula inferior a la mezcla física, presentan valores de dureza superiores a los de la mezcla física (Tabla 38). La Figura 72 y Figura 73 representan los gráficos de contorno donde se aprecia una clara correlación entre la fracción sólida de los comprimidos y su resistencia a la tensión o tracción. La relación entre la fracción sólida y la resistencia a la tensión o tracción es una propiedad intrínseca del material o formulación en estudio, la cual se ve alterada al variar la fuerza de compresión que se ejerce.

Esta observación es mucho más notable en el prototipo 53A que en la muestra de la mezcla física, debido a que una estructura de poro más fino resulta en comprimidos con uniones particulares más fuertes. Los comprimidos con valores de resistencia de rotura mayor son el resultado tanto de una mayor fuerza de compresión aplicada, como de unas partículas iniciales más pequeñas.

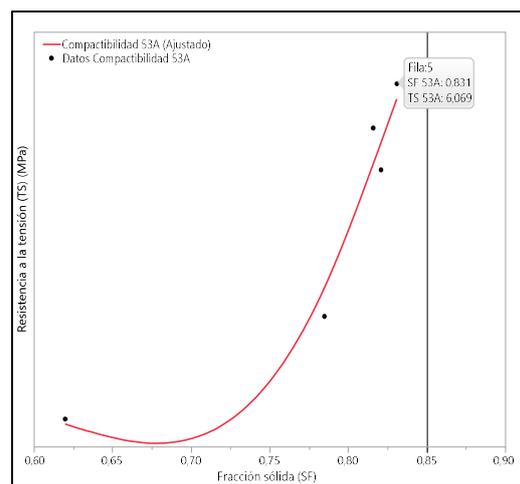
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



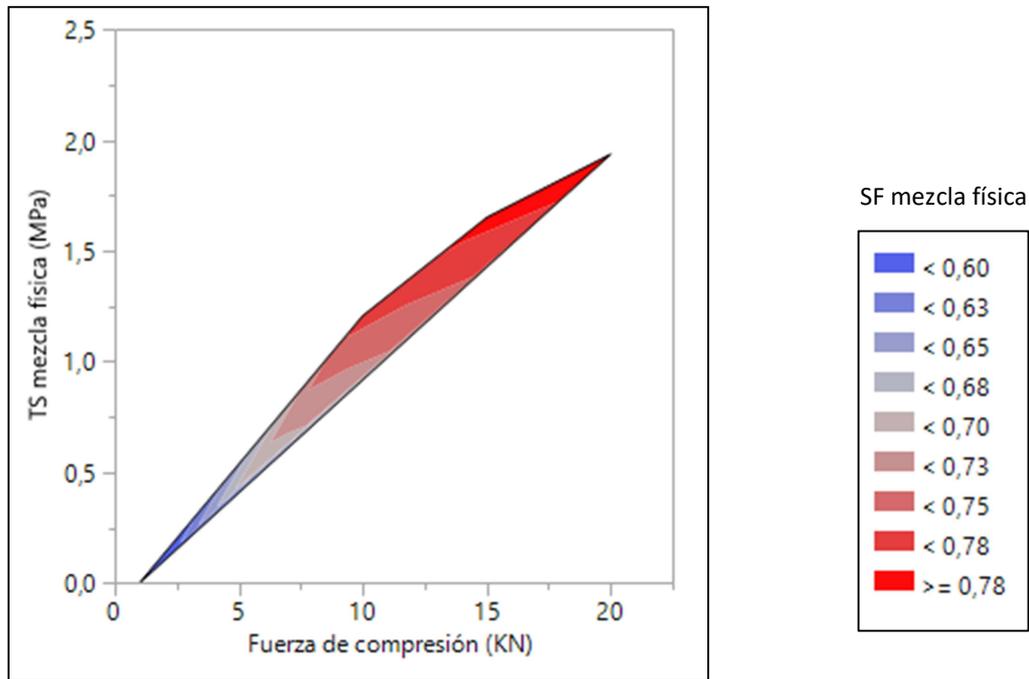
**Figura 69** Tableability de la mezcla física y del prototipo 53A.



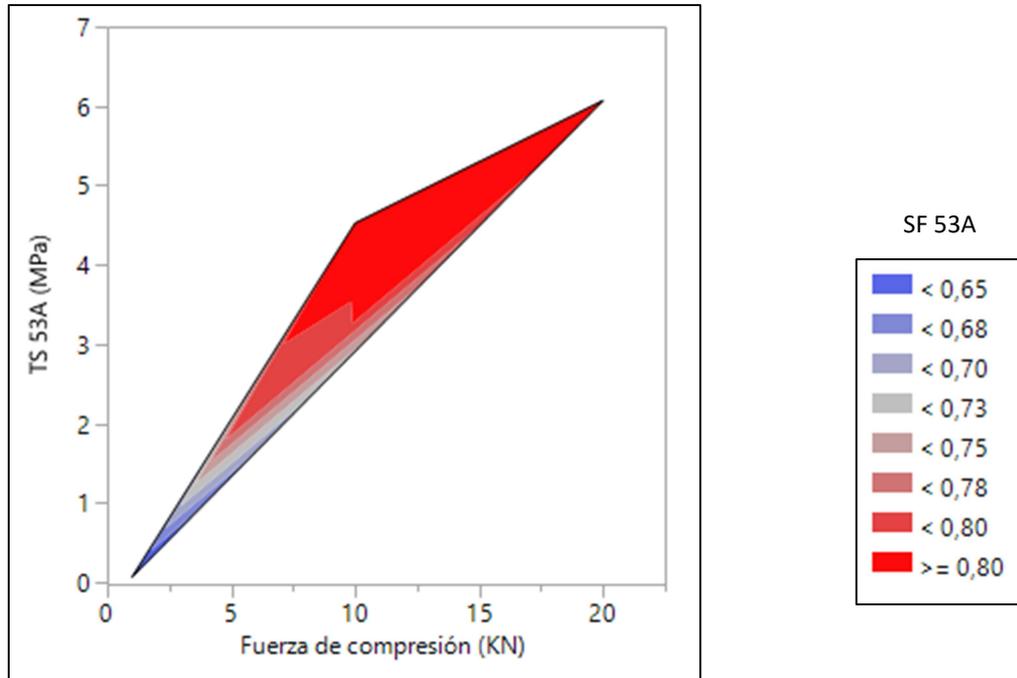
**Figura 70** Compactibilidad de la mezcla física.



**Figura 71** Compactibilidad del prototipo 53A.



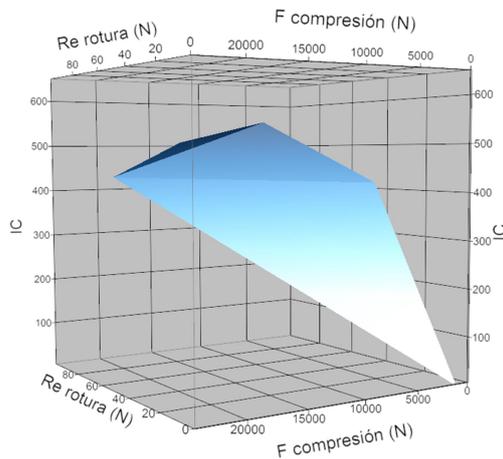
**Figura 72** Relación entre la resistencia a la tensión y la fracción sólida de la mezcla física respecto la fuerza de compresión ejercida.



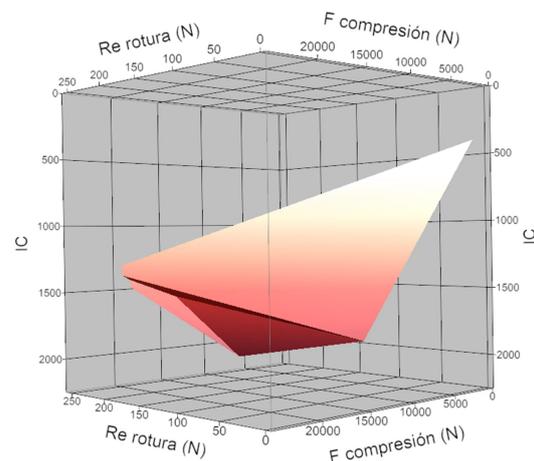
**Figura 73** Relación entre la resistencia a la tensión y la fracción sólida del prototipo 53A respecto la fuerza de compresión ejercida

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Figura 74 y Figura 75 muestran los gráficos de superficie del índice de cohesión respecto a la resistencia a la rotura de los comprimidos obtenidos y las fuerzas de compresión ejercidas (Tabla 38). El aumento de los valores de resistencia a la rotura de 53A obtenidos a las mismas fuerzas de compresión que para la mezcla física, se correlaciona con un incremento en los valores del índice de cohesión. Este hecho se atribuye principalmente al menor tamaño de partícula del prototipo 53A, lo cual permite obtener una mayor cohesividad.



**Figura 74** Índice de cohesividad: relación entre la fuerza de compresión y la resistencia a la rotura de los comprimidos de la mezcla física.



**Figura 75** Índice de cohesividad: relación entre la fuerza de compresión y la resistencia a la rotura de los comprimidos del prototipo 53A.

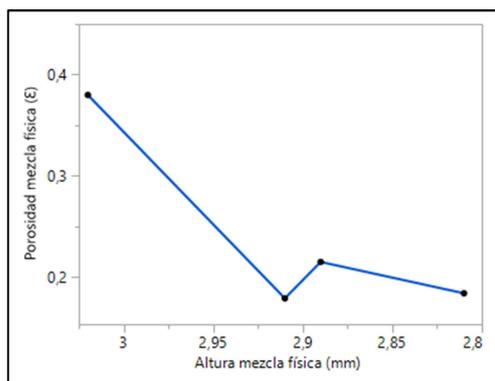
### 8.5.2.4. Evaluación de la compactación de las muestras en polvo. Aplicación del modelo de Heckel

La Tabla 40 muestra los parámetros evaluados de los comprimidos al someterse a diferentes fuerzas de compresión. Los cálculos realizados para las dos muestras a presión ejercida 0 y los realizados para la mezcla física a la menor fuerza de compresión consideran la densidad aparente inicial del polvo.

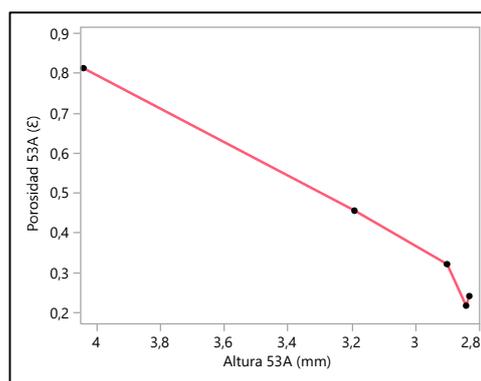
Se observa como la densidad del comprimido va aumentando a medida que se va incrementando la fuerza de compresión, ya que el volumen de éstos va disminuyendo. Por el mismo motivo, la densidad relativa, la cual considera la relación entre la densidad del comprimido y la densidad real del polvo, también va aumentando cuando se va ejerciendo más presión. Este incremento en ambas densidades para las dos muestras, provoca una reducción en la porosidad de los productos, especialmente marcada la pendiente de 53A al aplicar la mínima presión. La porosidad es una medida adimensional y es indicativa de la fracción del volumen de espacios entre el volumen total. Figura 76 y Figura 77 muestran la relación entre la reducción de la altura de los comprimidos (Tabla 38) y la disminución de la porosidad a medida que se va incrementando la fuerza de compresión. La Figura 78 muestra gráficamente esta reducción de la porosidad de las dos muestras estudiadas frente a las presiones ejercidas.

**Tabla 40** Parámetros evaluados de los comprimidos tras someterse a diferentes fuerzas de compresión.

Factor calculado	Muestra	Fuerza de compresión aplicada (KN)				
		1	5	10	15	20
Densidad comprimido (g/cm <sup>3</sup> )	Mezcla física	1,020	1,291	1,351	1,342	1,366
	53A	0,954	1,189	1,328	1,371	1,383
Densidad relativa (D)	Mezcla física	0,620	0,785	0,821	0,816	0,831
	53A	0,546	0,680	0,760	0,784	0,791
Porosidad (ε)	Mezcla física	0,380	0,215	0,179	0,184	0,169
	53A	0,454	0,320	0,240	0,216	0,209



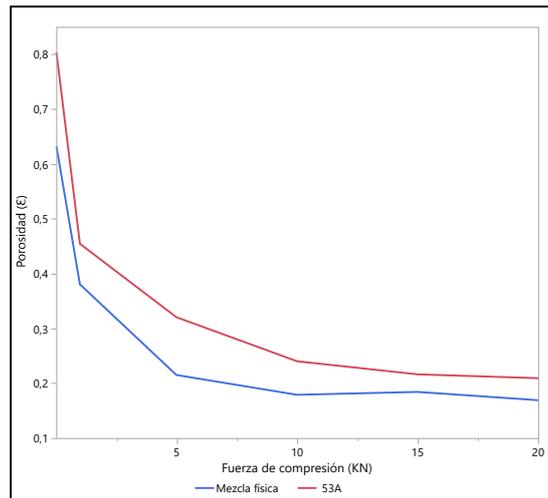
**Figura 76** Altura versus porosidad de los comprimidos de la mezcla física.



**Figura 77** Altura versus porosidad de los comprimidos del prototipo 53A.

El análisis de Heckel muestra que tanto la mezcla física como el prototipo de excipiente co-procesado presentan una presión media de deformación baja, ya que a bajas presiones se produce la reordenación de las partículas, la cual va desapareciendo a medida que se incrementa la presión, al igual que le sucede a la densificación. Este hecho se atribuye al comportamiento plástico que muestran ambas muestras. Este comportamiento se muestra gráficamente en la Figura 79 donde hay un región inicial lineal curvada seguida de una región prácticamente horizontal, la cual indica que aunque se incremente la presión ejercida, prácticamente ya no hay cambios en los valores de porosidad.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Figura 78** Porosidad de los comprimidos respecto a las fuerzas de compresión ejercidas.

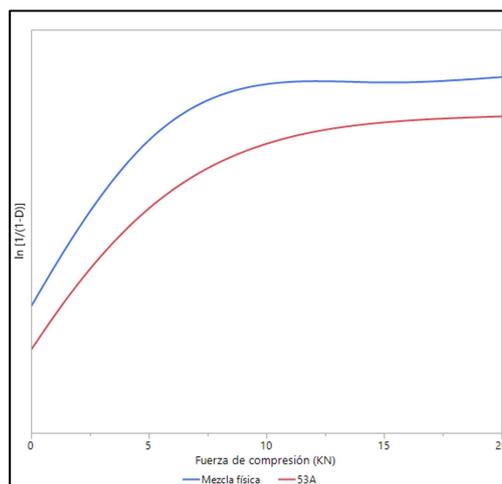
El ajuste polinómico realizado por aproximación de mínimos cuadrados cúbico para la mezcla física y para el prototipo de excipiente co-procesado, presenta las siguientes ecuaciones (Ecuación 1 y Ecuación 2):

$$\ln[1/(1-D)] \text{ MF} = 0.5464 + 0.3194 \cdot X - 0.0268 \cdot X^2 + 0.000696 \cdot X^3$$
$$R^2 (\ln [1/(1-D)] \text{ MF}): 0,98$$

**Ecuación 1** Ajuste polinómico de la representación de Heckel para la mezcla física.

$$\ln[1/(1-D)] \text{ 53A} = 0.3601 + 0.2414 \cdot X - 0.01722 \cdot X^2 + 0.00041 \cdot X^3$$
$$R^2 (\ln [1/(1-D)] \text{ 53A}): 0,95$$

**Ecuación 2** Ajuste polinómico de la representación de Heckel para el prototipo 53A.



**Figura 79** Representación de Heckel para la mezcla física y el prototipo 53A.

## **DISCUSIÓN GLOBAL**



## 9. DISCUSIÓN GLOBAL

En este apartado se presenta la discusión conjunta de los resultados obtenidos en este estudio experimental.

### 9.1 Selección, caracterización y atomización de los excipientes iniciales

Según la metodología de obtención de un excipiente co-procesado (*Gupta et al., 2006*), el hecho de disponer de un gran número de excipientes para procesar proporciona un mayor número de oportunidades para producir los experimentos “hechos a medida” (*tailor-made designer excipients*) atendiendo a una serie de requerimientos específicos.

En este estudio, los excipientes iniciales se han seleccionado por poseer una serie de propiedades como diluyentes con acción aglutinante de interés en la formulación de comprimidos obtenidos por compresión directa. Con el objetivo de caracterizarlos y de realizar una evaluación global de la mayor o menor capacidad en cuanto a la compresibilidad de cada uno de ellos, se aplica la metodología **SeDeM** (*Suñé et al, 2005*). La siguiente tabla muestra de forma resumida los valores de radio igual o superior a 5 del IGC (índice de buena compresión), como índice principal, y de las incidencias estudiadas de los excipientes iniciales.

**Tabla 41** Valores de radio  $\geq 5$  del IGC y de las incidencias estudiadas según método SeDeM de los excipientes iniciales.

Índice $\geq 5$	Excipientes
<b>IGC</b>	Maltosa tipo I, maltosa tipo II, calcio carbonato, calcio lactato pentahidrato, Avicel® PH101 y Avicel® PH102
<b>Incidencia <math>\geq 5</math></b>	
Compresibilidad	Todas las celulosas microcristalinas (5.1.3)
Deslizamiento/fluidez	Maltosa tipo I, maltosa tipo II, calcio lactato pentahidrato, almidón pregelatinizado y Avicel® PH102
Lubricación/estabilidad	Todos los excipientes iniciales a excepción de: almidón de maíz, calcio lactato pentahidrato, magnesio trisilicato y Microcel® MC102
Dimensiones	Todos los excipientes iniciales a excepción de: todas las celulosas microcristalinas, celulosa en polvo, calcio fosfato tribásico, magnesio trisilicato y almidón pregelatinizado
Dosificación/Lubricación	Maltosa tipo I, almidón de maíz, calcio carbonato, calcio fosfato dibásico dihidrato, calcio fosfato tribásico, calcio lactato pentahidrato y manitol

## DISCUSIÓN GLOBAL

Los excipientes utilizados se han seleccionado por sus propiedades para la compresión y en función de su solubilidad en agua, agrupándolos en tres categorías: excipientes solubles, parcialmente solubles y prácticamente insolubles en agua.

La atomización individual de cada excipiente se lleva a cabo mediante nebulización neumática con pulverización estándar de doble fluido, con el objetivo de estudiar las características de las partículas en cuanto a tamaño y morfología antes y después del proceso. Las condiciones de atomización se han fijado siguiendo bibliografía específica (*Bilancetti et al., 2010; Gharsallaoui et al., 2007; Hulse et al., 2009; Littringer et al., 2013; Masters, 1991*) y de forma experimental realizando una serie de ensayos previos, basados en alcanzar la máxima concentración de sólidos en agua para optimizar el rendimiento del proceso.

Debido a que los materiales iniciales, las concentraciones en solución y suspensión, las temperaturas del aire de entrada y el rendimiento de la bomba peristáltica son diferentes para cada caso, los resultados de atomización se han tratado individualmente (*American Institute of Chemical Engineers, 2003*).

La mayor o menor solubilidad en agua de los compuestos iniciales destinados a ser atomizados ha condicionado las características de las partículas del producto final. A partir de los análisis realizados en cuanto a modificación del tamaño, así como de la distribución del tamaño y morfología de las partículas de los excipientes iniciales atomizados con las condiciones pertinentes (*Sarrate et al., 2015*), se obtiene que:

- El grupo de excipientes solubles en agua es el que presenta más modificaciones en las partículas, ya que todos ellos, calcio lactato pentahidrato, maltosa tipo I, maltosa tipo II y manitol, muestran cambios muy significativos en la morfología, tamaño y distribución de tamaño de partícula después de la atomización (Tabla 18, Figura 36-Figura 39). Es destacable en este grupo que, a igualdad de condiciones de atomización, la morfología de las partículas de maltosa tipo I y maltosa tipo II después de la atomización, difiere completamente. Esto es debido a que en este estudio se realiza una atomización de un excipiente inicialmente atomizado (maltosa tipo I) y ha recristalizado en diferente morfología.
- En el grupo de excipientes parcialmente solubles en agua, tanto para el almidón de maíz como para el almidón pregelatinizado se observan modificaciones en el tamaño y en la distribución del tamaño de partícula después de la atomización, no así en la morfología de sus partículas que mantienen la inicial (Tabla 18, Figura 40-Figura 41).
- El grupo de excipientes prácticamente insolubles en agua es el que presenta menor modificación después de la atomización. No obstante, el calcio fosfato dibásico dihidrato y el calcio fosfato

tribásico, muestran una variación en la distribución del tamaño de partícula, pero se mantienen inalterados en cuanto al tamaño de partícula y a la morfología. Por el contrario, el calcio carbonato y el magnesio trisilicato permanecen prácticamente inalterados, ya que no se observa modificación alguna ni en cuanto al tamaño y distribución de tamaño de partícula ni en cuanto a la morfología (Tabla 18, Figura 42-Figura 45).

La Tabla 42 muestra el resumen de estos resultados:

**Tabla 42** Modificación de las propiedades de partícula tras atomización.

Propiedad particular	Solubilidad en agua de los excipientes		
	Solubles	Parcialmente solubles	Prácticamente insolubles
Tamaño partícula	✓	✓	=
Distribución tamaño partícula	✓	✓	✓/=
Morfología	✓	=	=

En algunos de los procesos de atomización efectuados, la humedad relativa del polvo obtenido prácticamente no ha variado en comparación con la inicial, como sucede en maltosa tipo I, maltosa tipo II, manitol, calcio carbonato y calcio fosfato tribásico. En otros procesos, como los correspondientes al almidón de maíz, calcio fosfato dibásico dihidrato., calcio lactato pentahidrato y magnesio trisilicato, la humedad relativa del producto obtenido es inferior a la del inicio. Únicamente el almidón pregelatinizado experimenta un incremento en la humedad relativa después de la atomización.

## 9.2 Desarrollo y obtención del prototipo de excipiente co-procesado mediante co-atomización

El concepto de *particle engineering* se refiere a que cualquier modificación en el nivel de partícula, en propiedades individuales tales como la morfología, el tamaño y la distribución del tamaño de partícula entre otras, puede influir directamente al nivel sólido en polvo del material (*Nachaegari & Bansal, 2004*). Además, considerando que la obtención de un excipiente co-procesado se logra mediante el tratamiento de un excipiente principal y mayoritario con otro excipiente minoritario, los cuales muestran una unión íntima física y sinérgica (*Reimerdes, 1993*), se plantea la co-atomización de una serie de combinaciones entre dos excipientes fijando como proporción inicial la 85:15.

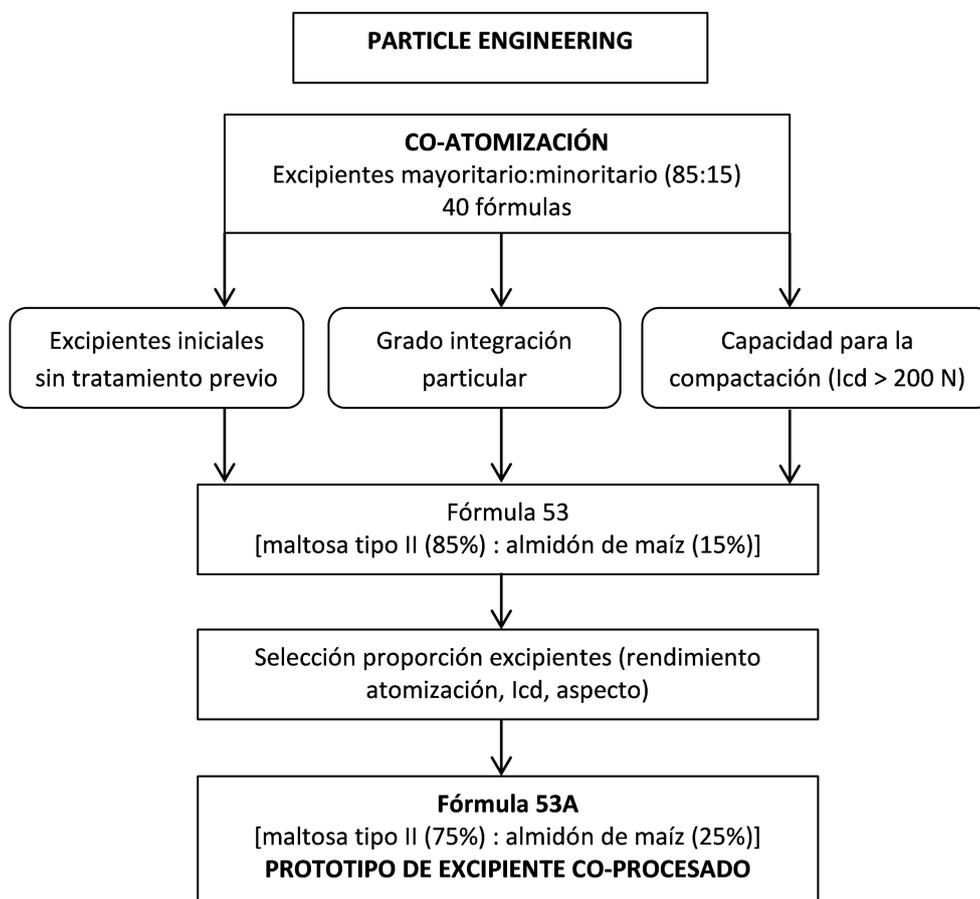
Se escogen como excipientes mayoritarios y principales los solubles en agua, por las modificaciones obtenidas en las propiedades de las partículas aquí estudiadas y también los excipientes parcialmente solubles en agua por la gran versatilidad de los almidones en general. Como excipientes minoritarios se establecen los excipientes prácticamente insolubles en agua y los parcialmente solubles en agua (Tabla 19).

Siguiendo estas premisas, se realizan 40 ensayos resultantes de la combinación entre excipientes. Se fijan los siguientes parámetros de atomización: aspiración (100 %), caudal de pulverización (475 L/h), rendimiento de la bomba peristáltica (10 %) y desobturador (posición 2-3). La temperatura de aire de entrada se establece en función del excipiente mayoritario que conforma cada uno de los grupos (130 °C para los grupos de los dos tipos de maltosa, almidón pregelatinizado y almidón de maíz; 140 °C para el grupo del manitol y 170 °C para el grupo el calcio lactato pentahidrato). Las respuestas estudiadas de los procesos de atomización se han basado en la evaluación de la temperatura del aire de salida, el tiempo del proceso, el rendimiento global, la velocidad de atomización, la eficiencia de secado y el contenido en agua del producto resultante. Con este grupo de ensayos se obtienen los siguientes resultados:

- Determinación del **grado de integración** de forma cualitativa de las partículas, especialmente a través de las imágenes SEM obtenidas (Figura 46-Figura 51), observando la morfología y cumpliendo así uno de los principales objetivos en el desarrollo de un excipiente co-procesado, además de evaluar el tamaño y distribución de tamaño de partícula tras la co-atomización (Tabla 22). En general, se observa una integración de las partículas en aquellas muestras en las que el excipiente mayoritario es soluble en agua (calcio lactato pentahidrato, maltosas y manitol) y el minoritario uno de los parcialmente solubles en agua (almidones). En el resto de muestras se diferencia claramente las partículas atomizadas de cada uno de los excipientes que las constituyen.

- Determinación de la capacidad del polvo obtenido en cada co-atomización para la **compactación**. La mayoría de los ensayos realizados dan lugar a muestras que no consiguen cohesionar, otras que presentan índices de cohesividad (lcd) bajos y otras que presentan *capping* en sus comprimidos. No obstante, son destacables por la compactación demostrada, las muestras 1c (maltosa tipo I:calcio fosfato dibásico dihidrato), 1d (maltosa tipo I:magnesio trisilicato), 13 (maltosa tipo I:almidón de maíz) y 53 (maltosa tipo II:almidón de maíz) pertenecientes al grupo de las maltosas como excipiente mayoritario (Tabla 23).

Se selecciona la muestra 53, compuesta por un 85 % de maltosa tipo II y un 15 % de almidón de maíz, por las siguientes características: presenta un valor medio elevado de lcd (257 N), las partículas que la conforman quedan integradas después de la co-atomización bajo las condiciones ensayadas y los excipientes de origen no han sido procesados previamente.



**Figura 80** Desarrollo y obtención del prototipo de excipiente co-procesado mediante co-atomización.

## DISCUSIÓN GLOBAL

Un aspecto importante en el desarrollo de un nuevo excipiente co-procesado es la selección de las proporciones idóneas de los materiales de partida (*Gupta et al., 2006*). Con esta finalidad, se prepara un nuevo grupo de ensayos a partir de los excipientes que conforman la muestra 53, variando sus proporciones (Tabla 25) y se efectúa la co-atomización de todos ellos manteniendo las siguientes condiciones de atomización: contenido en sólidos 20 %, temperatura de aire de entrada 130 °C, rendimiento de bomba peristáltica 10 %, caudal de aire de pulverización 475 L/h y aspiración 100 %.

Tras la evaluación de los resultados obtenidos, se selecciona la fórmula **53A**, compuesta por un 75 % de maltosa tipo II y un 25 % de almidón de maíz, como **prototipo de excipiente co-procesado**. Los criterios seguidos para esta selección han sido la obtención de comprimidos con un  $Icd > 200$  N, un incremento del rendimiento del proceso de atomización (47 % de 53A frente a 41 % de 53) y la ausencia de pequeños aglomerados observados en otras de las muestras ensayadas en este grupo. La Figura 80 muestra de forma esquemática el desarrollo y obtención del prototipo de excipiente co-procesado.

Con el objetivo de comprobar la robustez del proceso de co-atomización del prototipo de excipiente co-procesado 53A, y una vez definidos los materiales iniciales y sus proporciones, se lleva a cabo un diseño factorial completo  $2^3$  para evaluar la influencia de tres de los principales factores del proceso de atomización, aspiración, rendimiento de la bomba peristáltica (flujo) y presión de pulverización. El análisis estadístico de la varianza, ANOVA, se realiza para determinar la significancia y el impacto de cada factor principal, así como sus interacciones en las características del producto y las variables de respuesta de proceso. En el estudio llevado a cabo, ninguno de los efectos principales ni de sus interacciones afecta de forma global al experimento, aunque el valor-P del rendimiento de la bomba peristáltica es inferior a 0,05, lo que quiere decir que este factor contribuye de forma estadísticamente significativa a alguna de las respuestas estudiadas. Al analizar de forma individual cada una de las respuestas, los test ANOVA realizados para el rendimiento, temperatura del aire de salida, contenido en agua, tamaño de partícula medio  $D_{v50}$ , factor *span* e índice de cohesividad (*Icd*) muestran que ni los factores estudiados ni sus interacciones influyen de forma estadísticamente significativa sobre cada una de estas respuestas. Sin embargo, para la velocidad de atomización y eficiencia de secado se obtiene que el rendimiento de la bomba peristáltica es el factor que influye de forma estadísticamente significativa sobre estos dos parámetros, concluyéndose que para el factor rendimiento de la bomba peristáltica, con un nivel de confianza del 95 %, existen diferencias estadísticamente significativas en las dos respuestas.

### 9.3 Evaluación del prototipo de excipiente co-procesado para aplicación en compresión directa

Teniendo en cuenta que un excipiente co-procesado es una combinación de dos o más materiales que se diseña para modificar físicamente alguna de sus propiedades, como la capacidad para compactar, y que presenta en general, mejores condiciones que la simple mezcla física sin realizar cambio químico significativo (*IPEC-Americas, 2013, Reimerdes, 1993*), se realiza un estudio comparativo entre el prototipo de excipiente co-procesado obtenido 53A y la mezcla física de los excipientes que lo componen en la misma proporción (75 % de maltosa tipo II y 25 % de almidón de maíz). La Figura 81 muestra de forma esquemática las características propias de un excipiente co-procesado que el prototipo de excipiente co-procesado 53A desarrollado en la presente memoria cumple.

A partir de las imágenes SEM obtenidas, se observa cómo el proceso de atomización con las condiciones empleadas en este estudio, da lugar a una modificación en la morfología de las partículas de los dos excipientes iniciales y cómo ambos han quedado integrados, obteniéndose unas partículas esféricas y lisas; mientras que la mezcla física simple muestra las partículas en forma de fragmentos tronco-cónicos, cúbicos, etc. irregulares en cuanto a forma y tamaño de la maltosa tipo II y las partículas esféricas-poliédricas con ciertas concavidades propias del almidón de maíz (Figura 55).

Las curvas DSC muestran cómo el proceso de atomización y la inclusión del almidón de maíz en la estructura de la maltosa tipo II, han modificado la curva de flujo calorífico respecto al tiempo y a la temperatura, hecho contemplado en las diferencias que se dan entre excipientes co-procesados y sus mezclas físicas correspondientes (3.4.5). Sin embargo, no se observan picos exotérmicos que muestren algún tipo de reacción o incompatibilidad entre ambos excipientes.

El proceso de atomización tiene una influencia sobre la densidad real, el tamaño y distribución de tamaño de partícula con respecto a los excipientes individuales y tratados en forma de mezcla física simple, obteniéndose que el prototipo 53A es la muestra que presenta una mayor densidad real ( $1,7485 \text{ g cm}^{-3}$ ) con una  $D_{V50}$  de  $22,54 \mu\text{m}$  y un factor *span* de 1,45, mientras que la maltosa tipo II es la que presenta una menor densidad real ( $1,5379 \text{ g cm}^{-3}$ ) con un  $D_{V50}$  de  $96,28 \mu\text{m}$  y *span* de 2,89 (Tabla 36).

Los difractogramas obtenidos mediante difracción de rayos X del prototipo 53A, maltosa tipo II y mezcla física, muestran los picos principales correspondientes a la maltosa en la misma región del ángulo de difracción, lo cual indica que no hay diferencias significativas entre estas muestras, es decir, no se observan cambios químicos ni polimórficos en la maltosa tipo II tras el proceso de atomización junto al almidón de maíz.

El análisis de espectroscopia de infrarrojos en un intervalo de  $4500 - 550 \text{ cm}^{-1}$  y los espectros obtenidos mediante  $^1\text{H-NMR}$  concluye que tanto el proceso de atomización como el de la mezcla física simple no provocan cambios en los enlaces químicos de la propia estructura de la maltosa, ya que no se encuentran diferencias en los espectros obtenidos.

## DISCUSIÓN GLOBAL

En cuanto a los ensayos realizados en el estudio físico-mecánico, y siguiendo los criterios de la metodología SeDeM, se observa que después de la atomización se ha conseguido mejorar dos de los factores que más influyen en un proceso de compresión, la compresibilidad y el deslizamiento/fluidez, en comparación con la mezcla física simple de los excipientes (Tabla 37). Además, tal como se describe en el concepto de *particle engineering* y en el desarrollo de la metodología a seguir en la obtención de un excipiente co-procesado, se ha conseguido mantener y mejorar la capacidad de compresión del excipiente mayoritario de acuerdo con la evaluación del Icd de la maltosa inicial.

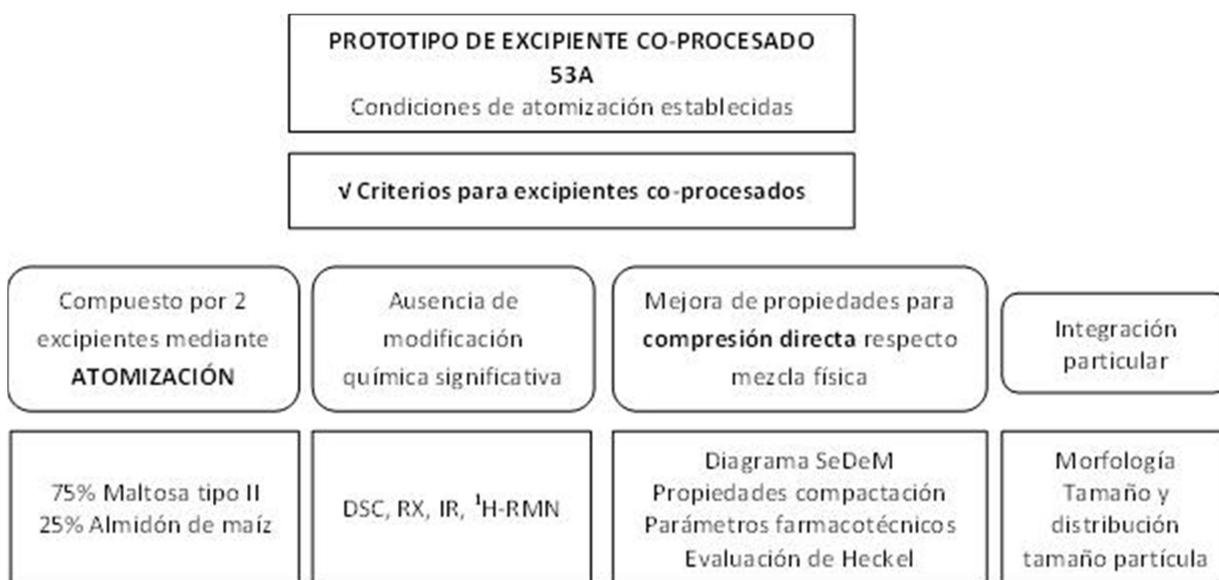
Los ensayos de compactación del prototipo 53A y de la mezcla física se realizan en máquina de comprimir rotatoria con punzones redondos de 10 mm de diámetro, previa lubricación de las muestras con un 3,5 % de lubricante SeDeM, en un intervalo de fuerzas de compresión ejercidas de entre 1 KN y 20 KN y ajustando el equipo para la obtención de comprimidos de peso 300 mg ( $\pm 5\%$ ). Tan sólo el polvo correspondiente a la mezcla física a una fuerza de compresión de 1 KN es incapaz de compactar.

La altura de los comprimidos de ambas muestras se ve reducida hasta ejercer los 10 KN de fuerza, debido a la fase inicial de reordenamiento particular y a la liberación del aire interparticular. A superiores fuerzas de compresión, la altura de los comprimidos del prototipo 53A y de la mezcla física, apenas muestra cambios significativos (Tabla 38).

De forma general, la resistencia a la rotura de las dos muestras se va incrementando a medida que la presión aplicada aumenta (Tabla 38). No obstante, el comportamiento entre el prototipo 53A y la mezcla física difiere, ya que a bajas presiones (5 KN), la resistencia a la rotura del prototipo 53A es muy superior a la de la mezcla física. El incremento de la fuerza de compresión a 10 KN proporciona unos comprimidos de elevada resistencia a la rotura con una media de 206 N, mientras que la mezcla física muestra valores de 55 N de media. Este aspecto es destacable, ya que en la práctica, obtener resultados favorables de resistencia a la rotura al aplicar fuerzas de compresión de entre 10 y 15 KN (fuerzas de compresión medias) permite trabajar sin un sobreesfuerzo de la máquina. A la máxima fuerza aplicada, 20 KN, los comprimidos del prototipo 53A muestran resultados de 271 N de media frente a los 86 N alcanzados por la mezcla física.

En cuanto al tiempo de disgregación, los comprimidos de la mezcla física a todas las fuerzas de compresión estudiadas muestran valores bajos, consecuencia directa de los valores de resistencia a la rotura alcanzados. Para el prototipo 53A, el tiempo de disgregación va incrementando a medida que la fuerza de compresión aumenta, ya que los valores de resistencia a la rotura de los comprimidos van aumentando. Para el prototipo 53A todos los valores son inferiores a la especificación marcada por Farmacopea Europea para comprimidos de liberación inmediata (< 15 minutos). Por lo tanto, cumple los requisitos.

Debido a los bajos valores obtenidos en la resistencia a la rotura de los comprimidos de la mezcla física, la friabilidad es elevada a todas las fuerzas de compresión. En cambio, la disminución de los valores de friabilidad en los comprimidos del prototipo 53A se corresponde con la obtención de comprimidos con mayor resistencia a la rotura. A partir de 10 KN, los comprimidos del prototipo 53A cumplen con el requisito de Farmacopea Europea para el ensayo de friabilidad (valor friabilidad < 1 %) y se aproximan a los valores que a la práctica suelen ser recomendables (friabilidad  $\leq$  0,5 %).



**Figura 81** Características del prototipo de excipiente co-procesado 53A desarrollado.

Al estudiar las propiedades de compactación, los resultados obtenidos para la fracción sólida (SF), índice que mide el grado de compresión debido a que aumenta al incrementar la presión aplicada, muestran valores inferiores al estándar seleccionado por bibliografía para comprimidos de liberación inmediata (0,85 SF) (Carlson & Hancock, 2006b) tanto en el prototipo de excipiente co-procesado como en la mezcla física de los excipientes. No obstante, los resultados obtenidos por el prototipo 53A a partir de 10 KN, se sitúan dentro de los límites establecidos (0,8-0,9), en comparación con los resultados obtenidos por la mezcla física, los cuales muestran valores por debajo de 0,8 en todas las fuerzas estudiadas. Las propiedades mecánicas de los productos pulverulentos para compactación dependen de la fracción sólida.

Todos los valores obtenidos de resistencia a la tensión (TS), dependientes de la fracción sólida, son superiores en el prototipo 53A respecto a la mezcla física simple, lo cual significa que los comprimidos del prototipo 53A, obtenidos en este estudio, presentan una mayor resistencia a la separación de sus partículas una vez se consolida la compactación a las diferentes fuerzas evaluadas. La diferencia de los valores es atribuible a las propiedades intrínsecas de los materiales procesados, a que los productos con tamaño de partícula inferior poseen propiedades de cohesión superiores y a que las estructuras con diámetro de poro más pequeño dan lugar a comprimidos con uniones particulares más fuertes (Haware et al., 2009, 2010; Kushner et al., 2011).

## DISCUSIÓN GLOBAL

Finalmente, se evalúa el mecanismo de deformación del prototipo 53A y la mezcla física mediante la aplicación de la ecuación de Heckel. La reordenación de las partículas se produce a bajas presiones, la cual va disminuyendo a medida que se incrementa la presión aplicada, igual que sucede con la densificación; a partir de un instante determinado, aunque se incremente la fuerza de compresión, los valores de porosidad apenas varían. A diferencia de la mezcla física, el prototipo 53A presenta una reducción marcada de su porosidad a presiones bajas debido principalmente al elevado volumen aparente que suelen tener los productos atomizados y a la rápida reducción de volumen al ser compactados. Estos resultados concluyen que la compactación del prototipo 53A y de la mezcla física se produce por un comportamiento predominante de deformación plástica.

## **CONCLUSIONES**



1.- La selección de los 19 excipientes iniciales se fundamenta en su solubilidad en agua y en las propiedades y aptitudes de éstos para comprimir y/o cohesionar, las cuales quedan evaluadas aplicando el diagrama experto SeDeM como caracterización inicial.

2.- La atomización individual de los excipientes seleccionados en las condiciones estudiadas, dan lugar a una modificación en cuanto a morfología, tamaño y distribución de tamaño de partícula de los excipientes solubles en agua y una modificación del tamaño y distribución de tamaño de partícula de los excipientes parcialmente solubles en agua. De los excipientes prácticamente insolubles en agua, tan sólo la mitad de ellos muestra cierta modificación en la distribución del tamaño de partícula, mientras que en el resto permanece inalterada. La atomización de las celulosas microcristalinas y celulosa en polvo aplicando nebulización neumática mediante pulverización estándar de doble fluido no es practicable según los resultados obtenidos en este estudio.

3.- La formulación con dos excipientes a una proporción inicial de 85:15, de las 40 muestras sometidas a un proceso de co-atomización en las condiciones estudiadas, conduce a dos tipos de combinaciones. En un tipo se establece como excipientes mayoritarios los pertenecientes al grupo de solubles en agua y como minoritarios los parcialmente solubles y prácticamente insolubles en agua, y en el otro tipo, se establece como mayoritarios los parcialmente solubles y como minoritarios los solubles y los prácticamente insolubles en agua.

4.- Mediante el estudio llevado a cabo en los procesos de co-atomización se establece la composición del prototipo de excipiente co-procesado: las partículas pertenecientes a la combinación entre maltosa tipo II (excipiente mayoritario) y almidón de maíz (excipiente minoritario) quedan totalmente integradas unas con otras (como un solo producto) presentando un elevado índice de cohesividad en comparación con las otras combinaciones.

5.- Tras la evaluación de las respuestas estudiadas para seleccionar la proporción de los dos excipientes, el prototipo de excipiente co-procesado está compuesto por maltosa tipo II y almidón de maíz, a una proporción 75:25 respectivamente, obtenido por atomización en las condiciones estudiadas.

6.- En el estudio llevado a cabo mediante un diseño factorial completo  $2^3$ , ninguno de los efectos principales ni sus interacciones afecta de forma global al experimento. Únicamente el factor rendimiento de bomba peristáltica contribuye de forma estadísticamente significativa sobre las respuestas velocidad de atomización y eficiencia de secado, debido a la relación directa entre este factor y las respuestas de proceso estudiadas.

## CONCLUSIONES

7.- El proceso de co-atomización en las condiciones estudiadas, da lugar a una modificación en la morfología, tamaño y distribución del tamaño de partícula del prototipo de excipiente co-procesado 53A respecto los excipientes originales que lo componen y a la mezcla física simple. No obstante, los análisis llevados a cabo mediante varias técnicas de caracterización estructural muestran la ausencia de un cambio químico significativo después del procesado, alcanzando de esta forma uno de los criterios establecidos en la obtención y desarrollo de excipientes co-procesados sin generar una nueva entidad química (IPEC).

8.- Al aplicar la metodología SeDeM, el prototipo de excipiente co-procesado 53A (maltosa tipo II y almidón de maíz, 75 % y 25 % respectivamente) consigue mejorar sus propiedades de compresibilidad y deslizamiento/fluidez respecto a la mezcla física simple, y mantiene e incrementa la capacidad de compresión del excipiente mayoritario inicial, maltosa tipo II.

9.- La compresión directa del prototipo de excipiente co-procesado 53A (maltosa tipo II y almidón de maíz, 75 % y 25 % respectivamente) proporciona valores de resistencia a la rotura muy superiores en comparación con la mezcla física simple a todas las fuerzas de compresión estudiadas. El resto de parámetros farmacotécnicos estudiados para los comprimidos del prototipo de excipiente co-procesado 53A cumplen las especificaciones marcadas por Farmacopea Europea a partir de 10 KN.

10.- El estudio de las propiedades de compactación muestra cómo los comprimidos del prototipo de excipiente co-procesado 53A, presentan una mayor resistencia a la separación de sus partículas una vez se consolida la compactación a las diferentes fuerzas de compresión evaluadas en comparación con la mezcla física de los excipientes que lo componen. Aplicando el modelo de Heckel, se concluye que tanto la compactación del prototipo de excipiente co-procesado 53A como la de la mezcla física, se produce por un comportamiento predominante de deformación plástica.

## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Alderborn, G. & Nyström, C. (1996). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc.
2. Allen, J. (1996). Improving DC with SMCC. *Manufacturing Chemist*, 67(19–23).
3. Allen, T. (1990). *Particle Size Measurement. Vol. 1* (5<sup>a</sup> ed.). London: Chapman & Hall.
4. American Institute of Chemical Engineers. (2003). *Spray dryers: a guide to performance evaluation AIChE equipment testing procedure*. (AIChE, Ed.) (2<sup>a</sup> ed.). New York.
5. Armstrong, N. (2008). Lubricants, Glidants, and Antiadherents. En H. Hahm & L. Augsburger (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (3<sup>a</sup> ed., pp. 251–267). New York: Informa Healthcare.
6. Armstrong, N.A. (1997). Selection of Excipients for Direct Compression Tablet Formulations. *Pharmaceutical Technology Europe*, 24–30.
7. Armstrong, N. & Palfrey, L. (1989). The effect of machine speed on the consolidation of four directly compressible tablet diluents. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 41(3), 149–151.
8. Baxter, T., Barnum, R. & Prescott, J. (2008). Flow: General Principles of Bulk Solids Handling. En L. Augsburger & S. Hoag (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (pp. 75–110). New York: Informa Healthcare.
9. Belda, P. & Mielck, J. (1996). The tableting behavior of Cellactose compared with mixtures of celluloses with lactoses. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 42, 325–330.
10. Bhattacharyya, L., Schuber, S., Sheeha, C. & William, R. (2006). Excipients: Background/Introduction. En A. Katdare & M.V. Chaubal (Eds.), *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems* (pp. 1–2). New York: Informa Healthcare.
11. Bilancetti, L., Poncelet, D., Loisel, C., Mazzitelli, S. & Nastruzzi, C. (2010). A Statistical Approach to Optimize the Spray Drying of Starch Particles: Application to Dry Powder Coating. *AAPS PharmSciTech*, 11, 1257–1267.
12. Black, A. & Black, C. (1958). *Black's Medical Dictionary*. (A. Black & C. Black, Eds.) (23<sup>a</sup> ed.). London.
13. Blanver Farmoquímica LTDA. Microcel<sup>®</sup> MC101 y Microcel<sup>®</sup> MC102: Product Guide 2013. Acceso 20/03/2010, de <http://www.blanver.com.br/farmaceuticos>
14. Blecher, L. (1995). Excipients-The Important Components. *Pharmaceutical Processing*, 6.
15. Block, L., Moreton, R., Apte, S., Wendt, R., Munson, E., Creekmore, et al. (2009). Co-processed excipients. *Pharm Forum*, 35, 1026–1028.
16. Bolhuis, G. & Chowhan, Z. (1996). Materials for direct compaction. En G. Alderborn & C. Nyström (Eds.). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (pp. 419–500). New York: Marcel Dekker, Inc.
17. Bolhuis, G.K. & Armstrong, N.A. (2006). Excipients For Direct Compression-an Update. *Pharmaceutical Development and Technology*, 11, 111–124.
18. Bolhuis, G.K. & de Waard, H. (2011). Compaction Properties of Directly Compressible Materials. En M. Çelik (Ed.), *Pharmaceutical powder compaction technology* (2<sup>a</sup> ed., pp. 143–204). London: Informa Healthcare.

## BIBLIOGRAFÍA

19. Bolhuis, G.K., Smallenbroek, A. & Lerck, C. (1981). Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing I: Effect on tablet disintegration. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(12), 1328–30.
20. Bolhuis, G.K., van Kamp, H. & Lerck, C. (1982). On the mechanism of action of modern disintegrants. *Acta Pharmaceutica Technologia*, 28(2), 111–4.
21. Bourland, M. & Mullarney, M. (2008). Compaction Simulation. En L. Augsburger & S. Hoag (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 1* (3<sup>a</sup> ed.). New York: Informa Healthcare.
22. Brittain, H.G. (1995). Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. *Physical and Mechanical Property Characterization of Powders*, 70, 283.
23. Büchi Labortechnik AG. (1997). Training Papers Spray Drying. Acceso 19/11/2015, de [http://static1.buchi.com/sites/default/files/downloads/Set\\_3\\_Training\\_Papers\\_Spray\\_Drying\\_en\\_01.pdf](http://static1.buchi.com/sites/default/files/downloads/Set_3_Training_Papers_Spray_Drying_en_01.pdf)
24. Carlson, G. & Hancock, B. (2006a). A Comparison of Physical and Mechanical Properties of Common Tableting Diluents. En A. Katdare & M. Chaubal (Eds.), *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*. London-New York: Informa Healthcare.
25. Carlson, G. & Hancock, B. (2006b). Physical and Mechanical Properties of Common Tableting Diluents. En A. Katdare & M. Chaubal (Eds.), *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*. London-New York: Informa Healthcare.
26. Çelik, M. (2011). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. (M. Çelik, Ed.) (2nd ed.). London-New York: Informa Healthcare.
27. Çelik, M. & Aulton, M. (1996). The viscoelastic deformation of some tableting materials as assessed by indentation rheology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 22, 67–75.
28. Cole, E., Rees, J. & Hersey, J. (1975). Relations between compaction data for some crystalline pharmaceutical materials. *Pharmaceutical Acta Helvetiae*, 50(1–2), 28–32.
29. Cook, E. & DuMont, H. (1991). *Process Drying Practice*. McGraw-Hill, Inc.
30. CPMP. (2012). Concept Paper on the Need for Revision of the Guideline on Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use (CPMP/463/00). En *Committee for Proprietary Medicinal Products*.
31. Czelsler, J. & Perlman, K. (1990). Diluents. En J. Swarbrick & J. Boylan (Eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (pp. 37–83). New York: Marcel Dekker, Inc.
32. DallaValle, J. (1943). *Micromeritics: The Technology of Fine Particles*. New York-Chicago: Pitman Pub. Corp.
33. De Jong, H. (1999). The safety of pharmaceutical excipients. *Therapie*, 54, 11–14.
34. DeMerlis, C. & Goldring, J. (2003). Marketing new excipients: clearing regulatory hurdles. *Pharmaceutical Technology*, 102–108.
35. Derjaguin, B. (1960). The force between molecules. *Scientific American*, 203, 47–53.
36. Dobry, D. & Settell, D. (2009). A model based-methodology for spray drying process development. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 4(3), 133–142.

37. Dobry, D., Settell, D., Baumann, J., Ray, R., Graham, L. & Beyenrick, R.(2009). A model based- methodology for spray drying process development. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 4(3), 133–142.
38. Donovan, M.J. & Smyth, H.D.C. (2010). Influence of size and surface roughness of large lactose carrier particles in dry powder inhaler formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 402(1–2), 1–9.
39. Duffie & Marshall. (1953). Chemical Engineering Progress. En *Chemical Engineering Progress* (pp. 417–480).
40. EC. (2003). European Commission regulation (EC). En *No.1084/2003,Jun 3,2003*.
41. Elder, D.P., Kuentz, M. & Holm, R. (2015). Pharmaceutical excipients — quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.12.018>
42. EU ENTR/F2/BL D. (2003). Notice to applicants. Volumen 3B, Guidelines. Medicinal products for human use. Safety, environment and information. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. Excipients in pharmaceutical dosage forms: the challenge. Nice.
43. European Pharmacopeia. (2014a). General Notices. Monograph <0478> (8<sup>a</sup> ed.). Strasbourg: Council of Europe.
44. European Pharmacopeia. (2014b). 1.4. Monographs (8<sup>a</sup> ed.). Strasbourg: Council of Europe.
45. European Pharmacopeia. (2014c). 2.9.31. Particle size analysis by laser light diffraction (8<sup>a</sup> ed.). Strasbourg: Council of Europe.
46. European Pharmacopeia. (2014d). 2.9.34. Bulk density and tapped density of powders (8<sup>a</sup> ed.). Strasbourg: Council of Europe.
47. European Pharmacopeia. (2014e). 2.9.16. Flowability (8<sup>a</sup> ed.). Strasbourg: Council of Europe.
48. European Pharmacopeia. (2014f). 2.2.32. Loss on drying (8<sup>a</sup> ed.). Strasbourg: Council of Europe.
49. European Pharmacopeia. (2014g). 2.9.12. Sieve test (8<sup>a</sup> ed.). Strasbourg: Council of Europe.
50. European Pharmacopeia. (2014h). 2.9.5. Uniformity of mass of single-dose preparations (8<sup>a</sup> ed.). Strasbourg: Council of Europe.
51. European Pharmacopeia. (2014i). 2.9.8. Resistance to crushing of tablets (8<sup>a</sup> ed.). Strasbourg: Council of Europe.
52. European Pharmacopeia. (2014j). 2.9.1. Disintegration of tablets and capsules (8<sup>a</sup> ed.). Strasbourg: Council of Europe.
53. European Pharmacopeia. (2014k). 2.9.7. Friability of uncoated tablets (8<sup>a</sup> ed.). Strasbourg: Council of Europe.
54. Faber & Faber. (1957). *Morten's The Nurses' Dictionary*. (Faber & Faber, Eds.) (24<sup>a</sup> ed.). London.
55. Fletcher, M. (1983). *Determination of compaction cycles on a rotatory tablet press development of digitally interfaced instrumentation for continuous, at speed monitoring of die wall and punch pressures and the clarification of lag time as a confounding variable*. University of Maryland Baltimore.

## BIBLIOGRAFÍA

56. Flores, L.E., Arellano, R.L. & Esquivel, J.J.D. (2000). Lubricant susceptibility of Cellactose and Avicel PH-200: A quantitative relationship. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(3), 297–305.
57. FMC Biopolymer. Avicel® 101 and Avicel® 102: Product Guide 2013. Acceso 01/10/2013, de <http://www.fmcbiopolymer.com/Default.aspx?alias=www.fmcbiopolymer.com/pharmaceutical>
58. Food and Drug Administration. (2013). Inactive substance database. Acceso 26/01/2016, de <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm080123.htm>.
59. García, M.J. & Santos, D. (2001a). Formas sólidas orales. En J. Vila-Jato (Ed.), *Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas Farmacéuticas* (p. 55). Madrid: Editorial Síntesis, S.A.
60. García, M.J. & Santos, D. (2001b). Formas sólidas orales. En J. Vila Jato (Ed.), *Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas Farmacéuticas* (p. 88). Madrid: Editorial Síntesis, S.A.
61. Gharsallaoui, A., Roudaut, G., Chambin, O., Voilley, A. & Saurel, R. (2007). Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Research International*, 40(9), 1107–1121.
62. Gohel, M. & Jogani, P. (2005). A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1), 76–93.
63. Gokhale, R., Sun, Y. & Shukla, A.J. (2005). High-Shear Granulation. En J. Swarbrick (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology* (pp. 191–228). Pinehurst: Taylor & Francis Group, LLC.
64. Gonissen, Y., Verhoeven, E. & Peeters, E. (2008). Coprocessing via spray drying as a formulation platform to improve the compactability of various drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69(1), 120–128.
65. Gordon, M. & Chowhan, Z. (1990). The effect of aging on disintegrant efficiency in direct compression tablets with varied solubility and hygroscopicity, in terms of dissolution. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16, 437–447.
66. Gordon, M., Rudraraju, V. & Dani, K. (1993). Effect of the mode of superdisintegrant incorporation on dissolution in wet granulated tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82, 220–226.
67. Gu, B., Linehan, B., Tseng & Y.C. (2015). Optimization of the Büchi B-90 spray drying process using central composite design for preparation of solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 491(1), 208–217.
68. Guchardi, R., Frei, M., John, E. & Kaerger, J.S. (2013). Dry powder inhaler delivery of amorphous drug nanoparticles: Effects of the lactose carrier particle shape and size. *Powder Technology*, 233(0), 303–311.
69. Gupta, P., Nachaegari, S. & Bansal, A. (2006). Improved Excipient Functionality by Coprocessing. En A. Katdare & M. Chaubal (Eds.), *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems* (pp. 109–126). New York: Informa Healthcare.
70. Hahm, H. & Augsburger, L. (2008). Orally Disintegrating Tablets and Related Tablet Formulations. En H. Hahm & L. Augsburger (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (3<sup>a</sup> ed., pp. 301–303). New York: Informa Healthcare.
71. Hancock, B., Colvin, J., Mullarney, M. & Zinchuk, A. (2003). The relative densities of pharmaceutical

- powders, blends, dry granulations and immediate-release tablets. *Pharmaceutical Technology*, 64–80.
72. Haware, R. V., Bauer-Brandl, A. & Tho, I. (2010). Comparative evaluation of the powder and compression properties of various grades and brands of microcrystalline cellulose by multivariate methods. *Pharmaceutical Development and Technology*, 15, 394–404.
  73. Haware, R. V., Tho, I. & Bauer-Brandl, A. (2009). Multivariate analysis of relationships between material properties, process parameters and tablet tensile strength for  $\alpha$ -lactose monohydrates. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73, 424–431.
  74. Heckel, R. (1961a). An analysis of powder compaction phenomena. *Transactions of the Metallurgical Society of AIME*, 221, 1001–1008.
  75. Heckel, R. (1961b). Density-pressure relationships in powder compaction. *Transactions of the Metallurgical Society of AIME*, 221, 671–675.
  76. Herres, D. (2015). Difference between the scanning electron microscope and scanning tunneling microscope. Acceso 10/09/2016, de <http://www.testandmeasurementtips.com/basics-of-the-scanning-electron-microscope/>.
  77. Hiestand, E. (1997). Principles, tenets and notions of tablet bonding and measurements of strength. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 44(3), 229–42.
  78. Hiestand, E. & Smith, D. (1984). Indices of tableting performance. *Powder Technology*, 38, 145–159.
  79. Hoag, S., Dave, V. & Moolchahdani, V. (2008). Compression and Compaction. En L. Augsburger & S. Hoag (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets. Vol. 1* (3<sup>a</sup> ed.). New York: Informa Healthcare.
  80. Hoag, S. & Lim, H. (2008). Particle and Powder Bed Properties. En L. Augsburger & S. Hoag (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets. Vol. 1* (3<sup>a</sup> ed., pp. 17–73). New York: Informa Healthcare.
  81. Horiba Instruments (2012). A Guidebook to Particle Size Analysis. Acceso 14/12/2015, de [https://www.horiba.com/fileadmin/uploads/Scientific/Documents/PSA/PSA\\_Guidebook.pdf](https://www.horiba.com/fileadmin/uploads/Scientific/Documents/PSA/PSA_Guidebook.pdf)
  82. Hughes, D., Tedeschi, C., Leuenberger, B., Rossenova, M., Coveney, A., Richardson, et al. (2016). Amorphous-amorphous phase separation in hydrophobically-modified starch–sucrose blends II. Crystallinity and local free volume investigation using wide-angle X-ray scattering and positron annihilation lifetime spectroscopy. *Food Hydrocolloids*, 58, 316–323.
  83. Hulse, W., Forbes, R., Bonner, M. & Getrost, M. (2009). The characterization and comparison of spray-dried mannitol samples. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35(6), 712–718.
  84. Ibrahim, H., Sallam, E. & Abu Dahab, R. (1996). Evaluation of fast disintegrating in tablets containing gas evolving disintegrants: Dissolution of terbinafine tablets. En *Pharm Tech Conference*. Oxford.
  85. Ibrahim, Y. & Olurinola, P. (1991). Comparative microbial contamination levels in wet granulation and direct compression methods of tablet production. *Pharmaceutical Acta Helvetiae*, 66(11), 298–301.

## BIBLIOGRAFÍA

86. ICH M7. (2014). Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. Acceso 08/12/2015, de [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf)
87. ICH Q3D. (2014). Guideline for elemental impurities. Acceso 08/12/2015, de [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf)
88. ICH Q8 (R2). (2009). Pharmaceutical development. Acceso 28/02/2016, de [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf).
89. Iida, K., Inagaki, Y., Todo, H., Okamoto, H., Danjo, K. & Leuenberger, H. (2005). Effects of surface processing of lactose carrier particles on dry powder inhalation properties of salbutamol sulfate. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53, 431–434.
90. Institute of Chemistry University of Tartu. (2015a). ATR-FT-IR spectrum of Maltose (4000-225 cm<sup>-1</sup>). Acceso 01/12/2016, de [http://lisa.chem.ut.ee/IR\\_spectra/paint/binders/maltose/](http://lisa.chem.ut.ee/IR_spectra/paint/binders/maltose/).
91. Institute of Chemistry University of Tartu. (2015b). ATR-FT-IR spectrum of Starch (4000-225 cm<sup>-1</sup>). Acceso 01/12/2016, de [http://lisa.chem.ut.ee/IR\\_spectra/paint/binders/starch/](http://lisa.chem.ut.ee/IR_spectra/paint/binders/starch/).
92. IPEC. (1998). Excipients in pharmaceutical dosage forms: The challenge of the 21st century. En *IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council), 14-15 Mayo, 1998*. Nice.
93. IPEC-Americas. (2013). Co-processed Excipients Workshop. Acceso 16/10/2014, de <https://ipeccamericas.org/system/files/coprocessed-excipient-workshop.pdf>.
94. Israelachvili, J. (1973). The shear properties of molecular films. *Progress in Surface and Membrane Sciences*, 7, 1.
95. Israelachvili, J. (1985). Intermolecular and surface forces. En *Intermolecular and Surface Forces* (p. 98). London: Academic Press.
96. Jäkel, D. & Keck, M. (2000). Purity of Excipients. En M.L. Weiner & L.A. Kotkoskie (Eds.), *Excipient Toxicity and Safety* (pp. 21–58). New York: Marcel Dekker, Inc.
97. Jiménez, M. & Muñoz, A. (1993). Formas farmacéuticas sólidas de administración oral. Comprimidos. En C. Faulí (Ed.), *Tratado de Farmacia Galénica* (pp. 541–542). Madrid.
98. Jivraj, M., Martini, L.G. & Thomson, C.M. (2000). An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(2), 58–63.
99. JRS Pharma GMBH & Co. KG. Vivapur® 101 and Vivapur® 102: Product Guide 2013. Acceso 01/10/2013, de <http://www.jrspharma.de/Pharma/wEnglisch/index.shtml>
100. Kaerger, J., Edge, S. & Price, R. (2004). Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(2–3), 173–179.
101. Kanig, J. & Rudnic, E. (1984). The mechanisms of disintegrant actions. *Pharmaceutical Technology*, 8(4), 50–64.

102. Katdare, A. & Chaubal, M. V. (2006). *Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems*. New York: Informa Healthcare.
103. Kho, K. & Hadinoto, K. (2013). Dry powder inhaler delivery of amorphous drug nanoparticles: Effects of the lactose carrier particle shape and size. *Powder Technology*, 233(0), 303–311.
104. Kiekens, F., Debunne, A. & Vervaet, C. (2004). Influence of the punch diameter and curvature on the yield pressure of MCC-compacts during Heckel analysis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, 2–3.
105. King, R. & Schwart, J. (2012). Formas farmacéuticas sólidas orales. En A. Gennaro (Ed.), *Remington Farmacia (T. II)* (21st ed.). Madrid: Panamericana.
106. Kolakovic, R., Laaksonen, T., Peltonen, L., Laukkanen, A. & Hirvonen, J. (2012). Spray-dried nanofibrillar cellulose microparticles for sustained drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, 430(1–2), 47–55.
107. Kolakovic, R., Peltonen, L., Laaksonen, T., Putkisto, K., Laukkanen, A. & Hirvonen, J. (2011). Spray-Dried Cellulose nanofibers as Novel Tablet Excipient. *AAPS PharmSciTech*, 12(4).
108. Kushner, J., Langdon, B.A., Hiller, J.I. & Carlson, G.T. (2011). Examining the impact of excipient material property variation on drug product quality attributes: a quality-by-design study for a roller compacted, immediate release tablet. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100, 2222–2239.
109. La Mont, C.A. (1865). Improvement in Preserving Eggs.
110. Lerk, C., Lagas, M., Fell, J. & Nauta, P. (1978). Effect of hydrophilization of hydrophobic drugs on release rate from capsules. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 67, 935–9.
111. Liao, Y.H., Brown, M.B., Nazir, T., Quader, A. & Martin, G.P. (2002). Effects of sucrose and trehalose on the preservation of the native structure of spray-dried lysozyme. *Pharmaceutical Research*, 19, 1847–1853.
112. Limwong, V., Sutanthavibul, N. & Kulvanich, P. (2004). Spherical Composite Particles of Rice Starch and Microcrystalline Cellulose: A New Coprocessed Excipient for Direct Compression. *AAPS PharmSciTech*, 5(2), Article 30.
113. Littringer, E.M., Noisternig, M.F., Mescher, A., Schroettner, H., Walzel, P., Griesser, U.J., et al. (2013). The morphology and various densities of spray dried mannitol. *Powder Technology*, 246(0), 193–200.
114. Littringer, E.M., Paus, R., Mescher, A., Schroettner, H., Walzel, P. & Urbanetz, N. (2013). The morphology of spray dried mannitol particles — the vital importance of droplet size. *Powder Technology*, 239, 162–174.
115. Littringer, E., Noisternig, M., Mescher, A., Schroettner, H., Walzel, P., Griesser, U., et al. (2013). The morphology and various densities of spray dried mannitol. *Powder Technology*, 246(0), 193–200.
116. Long, W. (1960). Radial pressures in powder compaction. *Powder Metallurgy*, 6, 73.
117. Maarschalk, K. & Bolhuis, G.K. (1999). Improving properties of materials for direct compaction. *Pharmaceutical Technology*, 23, 34–46.

## BIBLIOGRAFÍA

118. Maas, S.G., Schaldach, G., Littringer, E.M., Mescher, A., Griesser, U.J., Braun, D.E., et al. (2011). The impact of spray drying outlet temperature on the particle morphology of mannitol. *Powder Technology*, 213(1–3), 27–35.
119. Marshall, K. (1999). Compression/Compaction. Acceso 12/06/2016, de [http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/Pharm/Content/Docs/PS/03\\_CompressionCompaction.pdf](http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/Pharm/Content/Docs/PS/03_CompressionCompaction.pdf).
120. Masters, K. (1991). *Spray Drying Handbook* (5<sup>a</sup> ed.). New York: Longman Scientific & Technical.
121. McMahon, G. (2007). *Analytical Instrumentation. A guide to Laboratory, Portable and Miniaturized Instruments* (1<sup>a</sup> ed.). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
122. Mehra, D., West, K. & Wiggins, J. (1988). Coprocessed microcrystalline cellulose and calcium carbonate composition and its preparation.
123. MingTai Chemical Co.LTD. Comprecel<sup>®</sup> M101 and Comprecel<sup>®</sup> M102: Product Guide 2013. Acceso 01/10/2013, de [http://www.mingtai.com/03\\_1.htm](http://www.mingtai.com/03_1.htm).
124. Modliszewski, J. & Ballard, A. (1996). Coprocessed galactomannan-glucomannan.
125. Moore, K. (2014). Overview of the Pharmacopoeial Discussion Group: harmonization from a compendial perspective. Acceso 27/12/2015, de [http://www.irvinepharma.com/pdf/Kevin\\_Moore\\_PDG\\_Presentation.pdf](http://www.irvinepharma.com/pdf/Kevin_Moore_PDG_Presentation.pdf)
126. Moreton, R. (1996). Tablet Excipients to the year 2001: a look into the crystal ball. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 22, 11–23.
127. Moreton, R. (2008). Disintegrants in Tableting. En L. Augsburger & S. W. Hoag (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (3<sup>a</sup> ed., pp. 217–249). New York: Informa Healthcare.
128. Moyers, C. (1997). Spray Dryers. In *Perry's Chemical Engineers' Handbook* (7<sup>a</sup> ed., pp. 12–90). The McGraw-Hill Book Co.
129. Mroz, C. (2009). Coloring Agents. En R.C. Rowe, P. Sheskey & S. Owen (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6<sup>a</sup> ed., pp. 189–196). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
130. Muller, F. & Augsburger, L. (1994). The role of the displacement-time waveform in the determination of Heckel behaviour under dynamic conditions in a compaction simulator and a fully instrumented rotatory tablet machine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 46, 468–475.
131. Nachaegari, S. & Bansal, A. (2004). Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharmaceutical Technology*, 28(1, January), 52–64.
132. Nada, A. & Graf, E. (1998). Evaluation of Vitacel M80K as a new direct compressible vehicle. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 46, 347–353.
133. Nandiyanto, A.B.D. & Okuyama, K. (2011). Progress in developing spray-drying methods for the production of controlled morphology particles: From the nanometer to submicrometer size ranges. *Advanced Powder Technology*, 22(1), 1–19.
134. Newman, A. (1995). Micromeritics. In H.G. Brittain (Ed.), *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. New York: Marcel Dekker, Inc.
135. NF. (1995). *The National Formulary NF 18*. (U.S.P. Convention, Ed.). Rockville.

136. Niazi, S. (2004a). Compressed Solid Products. En *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Volumen 1*. Boca Raton, FL: CRC, Press.
137. Niazi, S. (2004b). Over-the-Counter Products. En *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Volumen 5*. Boca Raton, FL: CRC, Press.
138. Ógáin, O. N., Li, J., Tajber, L., Corrigan, O. I. & Healy, A. M. (2011). Particle engineering of materials for oral inhalation by dry powder inhalers. I- Particles of sugar excipients (trehalose and raffinose) for protein delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 405(1–2), 23–35.
139. Palmieri, G. F., Joiris, E., Bonacucina, G., Cespi, M. & Mercuri, A. (2005). Differences between eccentric and rotary tablet machines in the evaluation of powder densification behaviour. *International Journal of Pharmaceutics*, 298(1), 164–75.
140. Paronen, P. & Iida, K. (1996). Porosity-pressure functions. En G. Alderborn & C. Nyström (Eds.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (pp. 55–75). New York: Marcel Dekker, Inc.
141. Paudel, A., Worku, Z.A. & Meeus, J. (2013). Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 253–284.
142. Peck, G., Soh, J. & Morris, K. (2008). Dry Granulation. En L.L. Augsburger & S.W. Hoag (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (3<sup>a</sup> ed.). London: Informa Healthcare.
143. Peng, Y. (2012). Spray-Drying Cellulose Nanofibrils: Effect Drying Process Parameters on Particle Morphology and Size Distribution. *Wood and Fiber Science*, 44(4), 1–14.
144. Percy, S. (1872). Improvement in drying and concentrating liquid substances by atomizing.
145. Pérez, P., Suñé, J., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., García, E., Hernández, C., Ruhí, R. & Ticó, J.R (2006). A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64, 351–359.
146. Pharmaceutical Association. (Ed.). (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2<sup>a</sup> ed.). Washington.
147. Philadelphia College of Pharmacy and Science editorial board. (2006). *Remington: The Science & Practice of Pharmacy*. (Philadelphia College of Pharmacy and Science editorial board, Ed.) (21<sup>a</sup> ed.). Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins.
148. Pilcer, G., Wauthoz, N. & Amighi, K. (2012). Lactose characteristics and the generation of the aerosol. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(3), 233–256.
149. Prescott, J. & Barnum, R. (2000). On Powder Flowability. *Pharmaceutical Technology*, 60–84. Acceso 20/04/2016, de <http://www.powderbulk.com/enews/2014/whitepaper/jenike042014.pdf>
150. Prosolv. (2001). *Technical Report: tableting binder improves production*. New York.
151. Randall, C. (1995). Particle Size Distribution. En H. Brittain (Ed.), *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids* (pp. 157–186). New York: Marcel Dekker, Inc.
152. Rees, J., Hersey, J. & Cole, E. (1972). Simulation device for preliminary tablet compression studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61, 1313–1315.

## BIBLIOGRAFÍA

153. Reilly, J. (2005). Pharmaceutical necessities. En Lippincott, Williams & Wilkins (Eds.), *Remington. The Science and Practice of Pharmacy* (pp. 1058–92). Baltimore.
154. Reimerdes, D. (1993). The near future of tablet excipients. *Manufacturing Chemist*, 64, 14–15.
155. RFE. (2011). Formas Farmacéuticas: Comprimidos. Ministerio de Sanidad y Consumo, *Real Farmacopea Española* (p. 583). Madrid.
156. Roberts, R. & Rowe, R. (1987a). Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 36(2–3), 205–209.
157. Roberts, R. & Rowe, R. (1987b). The compaction of pharmaceutical and other model materials—a pragmatic approach. *Chemical Engineering Science*, 42(4), 903–911.
158. Rojas, J., Buckner, I. & Kumar, V. (2012). Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(10), 1159–1170.
159. Rojas, J. & Kumar, V. (2011). Comparative evaluation of silicified microcrystalline cellulose II as a direct compression vehicle. *International Journal of Pharmaceutics*, 416(1), 120–128.
160. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7th ed.). London.
161. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012a). Lactose, Anhydrous. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
162. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012b). Lactose, Monohydrate. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
163. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012c). Lactose, Spray-Dried. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
164. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012d). Calcium Phosphate, Dibasic Dihydrate. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
165. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012e). Calcium Lactate. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
166. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012f). Mannitol. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
167. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012g). Maltose. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
168. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012h). Starch. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
169. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012i). Starch, Pregelatinized. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.

170. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012j). Calcium Carbonate. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
171. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012k). Calcium Phosphate, Tribasic. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
172. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012l). Cellulose, Powdered. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
173. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012m). Microcrystalline Cellulose. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
174. Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2012n). Magnesium Trsilicate. En R. Rowe, P. Sheskey & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>a</sup> ed.). London-Chicago: Pharmaceutical Press.
175. Rudnic, E., Rhodes, C. & Welch, S. (1982). Evaluations of the mechanism of disintegrant action. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 8(1), 87–109.
176. Russell, R. (2004). Synthetic excipients challenge all natural organics — offer advantages/challenges to developers and formulators. *Pharmaceutical Technology*, 27, 38–50.
177. Sakr, A., Kassem, A. & Farrag, N. (1973). The effect of certain disintegrants on water soluble tablets. *Manufacturing Chemist and Aerosol News*, 37–41.
178. Salunke, S., Giacoia, G. & Tuleu, C. (2012). The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1—a need assessment study. *International Journal of Pharmaceutics*, 435, 101–111.
179. Sarrate, R., Ticó, J.R., Miñarro, M., Carrillo, C., Fàbregas, A., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P. & Suñé-Negre, J.M. (2015). Modification of the morphology and particle size of pharmaceutical excipients by spray drying technique. *Powder Technology*, 270, 244–255.
180. Saunders, W. (1974). *Dorland's Medical Dictionary*. (W. Saunders, Ed.) (25<sup>a</sup> ed.). Philadelphia.
181. Schmidt, P.C. & Rubensdorfer, C.J.W. (1994). Evaluation of Ludipress as a “multipurpose excipient” for direct compression. Part I: Powder characteristics and tableting properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20(18), 2899–2925.
182. Shangraw, R.F. & Demarest, D. (1993). A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules. *Pharmaceutical Technology*, 32–44.
183. Sherwood, B. & Becker, J. (1998). A new class of high functionality excipients: silicified microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical Technology*, 22(79–88).
184. Sollohub, K. & Cal, K. (2010). Spray drying technique: II. Current applications in pharmaceutical technology. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(2), 587–597.
185. Sonnergard, J. (1999). A critical evaluation of the Heckel equation. *International Journal of Pharmaceutics*, 193(1), 63–71.

## BIBLIOGRAFÍA

186. Steinberg, M., Borzelleca, J. F., Enters, E. K., Kinoshita, F. K., A. Loper, D. B., Mitchell, et al. (1996). A new approach to the safety assessment of pharmaceutical excipients. The safety committee of the international pharmaceutical excipient council. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24, 149–154.
187. Suñé, J.M, Pérez, P., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E. & Ticó, J.R. (2008). Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69, 1029–1039.
188. Suñé, J.M, Pérez, P., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Miñarro, M. & Ticó, J.R. (2011). Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (IH) and relative humidity (%RH). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79, 464–472.
189. Suñé, J.M, Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García, E., Pérez, P. & Ticó, J.R. (2005). Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Cienc. Technol. Pharm*, 3, 125–136.
190. Suñé-Negre, J.M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M. & Ticó, J.R (2014). New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. *International Journal of Pharmaceutics*, 470, 15–27.
191. Swaminathan, V. & Kildsig, D. (2002). Polydisperse powder mixtures:Effect of particle size and shape on mixture stability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28(1), 41–48.
192. Tabandeh, H., Zolfaghari, M. & Bagheri, D. (1998). The effect of compression pressure on hardness value in Avicel, lactose and mannitol tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50(suppl), 192.
193. Tobbyn, M. (1998). Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 169(2), 183–194.
194. Tsukamoto, T., Chen, C. & Okamoto, H. (2000). The effects of adsorbed water on tensile strength and Young's modulus of moldings determined by means of a three-point bending method. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 48(6), 769–73.
195. Tye, C., Sun, C. & Amidon, G. (2005). Evaluation of the effects of tableting speed on the relationship between compaction pressure, tablet tensile strength and tablet solid fraction. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94(3), 465–472.
196. USP-38 & NF-33. (2015a). Optical Microscopy <776>. *The United States Pharmacopeia States Pharmacopeia*, 38<sup>a</sup> rev and *The National Formulary*, 33<sup>a</sup> ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
197. USP-38 & NF-33. (2015b). USP General Chapters:1059: Excipient Performance: Functional Category: Diluent. *The United States Pharmacopeia*, 38<sup>a</sup> rev and *The National Formulary*, 33<sup>a</sup> ed. (p. 978). Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.

198. USP-38 & NF-33. (2015c). USP General Chapters:1059: Excipient Performance: Functional Category: Disintegrant. *The United States Pharmacopeia States Pharmacopeia, 38<sup>a</sup> rev and The National Formulary, 33<sup>a</sup> ed.* (p. 979). Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
199. USP-38 & NF-33. (2015d). USP General Chapters:1059: Excipient Performance: Functional Category: Flavor and Fragrance. *The United States Pharmacopeia States Pharmacopeia, 38<sup>a</sup> rev and The National Formulary, 33<sup>a</sup> ed.* (p. 984). Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
200. USP-38 & NF-33. (2015e). Excipient Biological Safety Evaluation Guidelines <1074>. *The United States Pharmacopeia States Pharmacopeia, 38<sup>a</sup> rev and The National Formulary, 33<sup>a</sup> ed.* Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
201. USP-38 & NF-33. (2015f). Good manufacturing practices for bulk pharmaceutical excipients. <1078>. *The United States Pharmacopeia States Pharmacopeia, 38<sup>a</sup> rev and The National Formulary, 33<sup>a</sup> ed.* Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
202. Van der Voort Maarschalk, K. & Bolhuis, G. K. (1999). Improving properties of materials for direct compaction. *Pharmaceutical Technology*, 23(5), 34–42.
203. Ventakesh, G., Coleman, J., Wrzosek, T., Duddu, S., Palepu, N. & Bandyopadhyay, R. (1998). Fractional factorial designs for optimizing experimental conditions for Hiestand's Indices of Tableting Performance. *Powder Technology*, 97(2), 151–159.
204. Vila Jato, J. (2001). *Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas Farmacéuticas.* (J. Vila Jato, Ed.). Madrid: Editorial Síntesis, S.A.
205. Viscasillas, A. (2008). *Aportación al diseño de un nuevo excipiente tipo "coprocessed product" para compresión directa.* Universitat de Barcelona.
206. WHO. (2007). Training Workshop on Pharmaceutical Development with focus on Paediatric Formulations. Acceso 25/11/2015, de [https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi9mO nr8-PLAhWE7hoKHSf8DqAQFgghMAA&url=http://apps.who.int/prequal/trainingresources/pq\\_pres/workshop\\_China2010/english/22/001-DosageFormDesign.pdf](https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi9mO nr8-PLAhWE7hoKHSf8DqAQFgghMAA&url=http://apps.who.int/prequal/trainingresources/pq_pres/workshop_China2010/english/22/001-DosageFormDesign.pdf)
207. Winek, C.L. (2000). History of Excipient Safety and Toxicity. En M.L. Weiner & L.A. Kotkoskie (Eds.), *Excipient Toxicity and Safety* (pp. 59–72). New York: Marcel Dekker, Inc.
208. www.buchi.com. Acceso 20/06/2012, de www.buchi.com
209. www.mt.com. Acceso 01/08/2016, de [http://www.mt.com/es/es/home/library/applications/lab-analytical-instruments/Moisture\\_determination\\_by\\_Karl\\_Fischer\\_1.html](http://www.mt.com/es/es/home/library/applications/lab-analytical-instruments/Moisture_determination_by_Karl_Fischer_1.html)
210. www.riva-europe.co.uk. Acceso 15/09/2016, de <http://riva-europe.co.uk>
211. York, P. (1992). Crystal engineering and particle design for the powder compaction process. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18, 677–721.
212. York, P. & Pilpel, N. (1972). The effect of temperature on the mechanical properties of some pharmaceutical powders in relation to tableting. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 24, 47P–56P.

## BIBLIOGRAFÍA

213. Zeng, X. M., Martin, G. P., Marriott, C. & Pritchard, J. (2000). The influence of carrier morphology on drug delivery by dry powder inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*, 200(1), 93–106.
214. Zhou, Q. & Morton, D. (2012). Drug–lactose binding aspects in adhesive mixtures: controlling performance in dry powder inhaler formulations by altering lactose carrier surfaces. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(3), 275–284.

**ANEXO I**





## Modification of the morphology and particle size of pharmaceutical excipients by spray drying technique



Rocío Sarrate<sup>a,\*</sup>, Josep Ramón Ticó<sup>a,b</sup>, Montserrat Miñarro<sup>a,b</sup>, Carolina Carrillo<sup>a</sup>, Anna Fàbregas<sup>a</sup>, Encarna García-Montoya<sup>a,b</sup>, Pilar Pérez-Lozano<sup>a,b</sup>, Josep Maria Suñé-Negre<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> IDIBELL-UB Research Group: Pharmacotherapy, Pharmacogenomics & Pharmaceutical Technology, Barcelona, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 24 February 2014

Received in revised form 11 July 2014

Accepted 14 August 2014

Available online 1 September 2014

#### Keywords:

Spray drying

Pharmaceutical excipients

Solubility in water

Particle morphology

Particle size

Particle size distribution

### ABSTRACT

This study investigates the effect of pneumatic spray drying using a two fluid nozzle on pharmaceutical excipients used in compression analyzing, modifications in the morphology, particle size and particle size distribution. The pharmaceutical excipients selected were classified into three groups according to their solubility in water: excipients that are soluble in water, partially soluble in water, and practically insoluble in water. Both spray drying conditions and properties of the liquid to be atomized were established for each of the excipients studied. The results obtained, in terms of the characterization of particles, were different depending on the excipient and the group to which they belonged. Properties such as flowability and compressibility that pertain to bulk level of solid state are strongly influenced by changes in characteristics at the particle level, such as size, size distribution and morphology of particles, which is the subject of study in this investigation.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

The rationale of the spray drying technique is based on the transformation of solutions or suspensions into a solid product via a process consisting of four stages. Generally, the medium of preparation to be spray dried is aqueous, although in some cases organic solvents are used. The prepared liquid is fed from its container to the spray nozzle of the spray dryer where it is spray dried forming small droplets. They rapidly come into contact with a stream of heated air or other drying gas capable of removing the solvent from these droplets, finally obtaining the spray dried product. Several types of spray dryers exist according to the energy involved (centrifugal, kinetic, pressure and vibrational). One of the most common types is the pneumatic spray drying using a two fluid nozzle, where the liquid stream is broken into droplets upon contact with a second fluid which is generally compressed air [1,2].

The conditions used during spray drying, and characteristics of the product in solution or suspension, are important for obtaining the final product as they affect a number of critical parameters such as particle size and morphology. The fact that the liquid to be spray dried is a solution or suspension also influences the results, since one of the conditions considered as essential in the spray drying process is the selection of a solvent or a common solvent system [1]. This work includes the study of the spray drying process of a series of excipients that are

soluble, partially soluble and insoluble in water (the medium chosen for testing) to conduct a study of their behaviour. The properties of the liquid to be spray dried, as well as the concentration, viscosity, surface tension, solubility, etc. along with spray drying parameters set (inlet and outlet temperature, feed flow rate, heated air flow, etc.) and the fundamental variables (evaporation rate, vapour pressure, droplet size, etc.), directly affect particle properties (particle size and distribution, morphology, surface area, etc.) and consequently those of the obtained powder (bulk density, compressibility, flow rate, etc.) [3].

In common practice, the spray drying process is usually carried out empirically and experimentally despite the fact that traditional methods employ repetitive experimental designs or statistical treatments with intention of establishing relationships between process parameters and properties of the starting material with respect to the spray dried product [4].

Both the spray drying process and formulation are dependent parts in the process of obtaining the spray dried product, since they determine its characteristics.

The spray drying process is a widespread technique and is used in various fields with different applications, as it is a method in which particle size and particle morphology can be controlled. Currently, spray drying has become established in industries such as the chemical industry, in which, amongst others, applications in fertilizer and products used in agriculture, dyes and pigments, detergents and surfactants and products used in ceramics are noteworthy. The presence of products obtained by spray drying is also notable in the food industry which

\* Corresponding author at: Avda. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona, Spain.  
E-mail address: [rsarrate@ub.edu](mailto:rsarrate@ub.edu) (R. Sarrate).

includes dairy products, egg derivatives, plant extracts and carbohydrates, amongst others. In addition to these applications, spray drying is also used in other industries such as cellulose and tannins, environmental control products, the electronics industry, catalysts, and magnetic and optical materials. The use of this technique in the pharmaceutical industry is also very important, due to the control of particle morphology and size is considered critical for obtaining the final product. Spray drying is commonly used in the preparation of microcapsules, for drying thermolabile products and for the production of amorphous solid dispersions. Two other applications in which researchers have dedicated their efforts are, obtaining excipients for pulmonary delivery formulations and obtaining and optimizing functional excipients via co-spray drying [3,5].

The available literature is remarkable when trying to study formulations for pulmonary administration, in which the spray dried mannitol and lactose show a constant presence as carriers in the preparation of dry powders for inhalation (DPI) [6–16], although other studies have also been carried out for the same purpose to deliver different alternatives, as is the case of trehalose and raffinose [17,18]. All these studies show a special interest in the size and morphology of the particles obtained, since they are of vital importance in this type of route of administration [19].

Currently, the spray drying technique is becoming increasingly relevant as a method of obtaining co-processed excipients in the pharmaceutical industry, where the fundamental and innovative principle is based on the ability to alter the functionality of a particular excipient retaining the favourable properties it could present and complementing them with those of another excipient, by processing the principal and majority excipient with other excipient(s) [20]. So far, spray drying has been used to obtain combinations of excipients with superior properties (flow, hygroscopicity and compactability) to those of the original or starting products and to those of these excipients' own physical mixtures.

Some examples of products in the market obtained by co-spray drying are Cellactose® ( $\alpha$ -lactose monohydrate and powdered cellulose), Microcelac® ( $\alpha$ -lactose monohydrate and microcrystalline cellulose) and Prosoolv® (microcrystalline cellulose and silicon dioxide). However until now, co-spray drying has been seldom used in the processing of APIs with excipient(s) in order to improve physical properties of the active substance [21].

All these applications have in common the great interest in knowing and controlling particle size and morphology. Any change to the fundamental properties of the materials, such as size, morphology, surface area, porosity and density, can directly affect such derived properties as flowability, compressibility, compactability, dilution potential, disintegration and lubricity [22]. This is because properties of chemical solids are presented according to three levels: molecular, particle and bulk. Molecular level involves individual binding between molecules including the polymorphic, pseudo-polymorphic and amorphous forms. Particle level includes individual particle properties such as particle size and distribution, morphology, roughness and surface area and porosity. Bulk level represents properties such as cohesiveness, flowability, compressibility and bulk density. Therefore, any change in any of these levels directly affects the other levels [20]. Some properties such as flowability, compressibility, reproducibility of dosage and aerodynamic characteristics are strongly influenced by size, shape and surface of particles [6]. For example, larger and spherical particles usually flow much better than those of smaller size, and the latter tend to dissolve more easily and they are capable of obtaining suspensions with a higher viscosity than those that are larger.

Although there is a wide range of particle properties we can study, the objective of this work is the characterization of the particles in terms of size (particle size and particle size distribution) and morphology, before and after spray drying of a series of excipients belonging to different families according to their nature (disaccharides, polyols and inorganic salts, amongst others). These excipients are frequently used

in the pharmaceutical industry, since amongst their properties they present an aptitude for compressibility and/or cohesiveness. According to the results obtained those excipients which present more interesting features for direct compression by co-spray drying with other excipients will be selected, since this work is part of a much larger study whose main purpose is to obtain a new co-processed excipient for direct compression.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Materials

Advantose® 100, SPI Pharma (Septemes-Les Vallons, France). Maltose PH, Hayashibara Co. Ltd. (Okayama, Japan). Starch 1500®, Colorcon Iberica S.L. (Sant Cugat, Spain). Arbocel® P290, Vivapur® 101 and Vivapur® 102, JRS Pharma GMBH & Co. KG (Rosenberg, Germany). Avicel® 101 and Avicel® 102, FMC Biopolymer (Philadelphia, USA). Comprecel® M101 and Comprecel® M102, MingTai Chemical Co. Ltd. (Taoyuan Hsien, Taiwan). Microcel® MC101 and Microcel® MC102, Blanver Farmoquímica Ltda. (São Paulo, Brasil). Calcium lactate pentahydrate, calcium carbonate, maize starch and mannitol, Fagron Iberica S.A.U. (Terrassa, Spain). Magnesium trisilicate hydrate and dibasic calcium phosphate dihydrate, Sigma-Aldrich Química S.L. (Tres Cantos, Spain). Tribasic calcium phosphate, Panreac Química S.L.U. (Castellar del Vallès, Spain).

### 2.2. Spray drying

#### 2.2.1. Preparation of solutions and suspensions

Given the advantages of working with a solvent such as water, all suspensions and solutions were prepared with this medium, by stirring until complete solubilization or until presenting proper homogenization by visual observation according to the nature of the excipient in terms of its solubility in water [23,24]. These excipients were classified into three groups: soluble in water (mannitol, Advantose® 100, maltose PH, and calcium lactate pentahydrate), partially soluble in water (Starch 1500® and maize starch), and practically insoluble in water (magnesium trisilicate hydrate, dibasic calcium phosphate dihydrate, tribasic calcium phosphate, calcium carbonate, group of microcrystalline cellulose, which comprises Vivapur® 101, Vivapur® 102, Avicel® 101, Avicel® 102, Comprecel® M101, Comprecel® M102, Microcel® MC101 and Microcel MC102® and powdered cellulose, Arbocel® P290). The concentration (w/w) of excipient for each suspension (practically insoluble and partially water soluble excipients) was established after carrying out a series of previous experimental tests. These tests were based on achieving maximum feed solids content in a known amount of water without high viscosity of the suspension, precipitating or observation of agglomerations, with the objective of obtaining the greatest possible yield and the lowest moisture content in spray dried products. Viscosities were measured in a laboratory viscosimeter (Brookfield CAP-2000+, Middleborough, MA, US). For both partially soluble excipients, maize starch and Starch 1500® were set at 25% and 10% respectively; for practically insoluble excipients a concentration of 20% magnesium trisilicate hydrate and tribasic calcium phosphate, and 30% for calcium phosphate dibasic dihydrate and calcium carbonate were set. Initially, various concentrations from between 3% and 20% were established for the group of microcrystalline celluloses and cellulose powder. All excipients dispersed in water were constantly stirred during the entire process of spray drying. In the case of excipients soluble in water, previous tests were tried experimentally to reach the stage immediately prior to solution saturation point. Thus a 10% solid percentage (w/w) was established in mannitol solution, 20% in Advantose® 100 and maltose PH solutions, and 5% in calcium lactate pentahydrate solution.

### 2.2.2. Spray drying conditions

Solutions and suspensions were prepared from the selected excipients and were spray dried by pneumatic spray drying using a two fluid nozzle in a Büchi Mini Spray Dryer B-290 (Büchi, Switzerland). For all of them, a number of parameters were set for the purpose of reducing the number of variables that could affect the results. Spray drying processes of solutions and suspensions were performed in a room at ambient temperature with a feed flow of approximately 3 mL/min, with an aspirator volume flow of 40 m<sup>3</sup>/h (100%) to maximize cyclone separation speed and spray gas flow of 475 L/h. The variables were the concentration expressed in w/w (2.2.1.) and the air inlet temperature. For some of the excipients the conditions were fixed according to literature [25,26]. For the rest of excipients, the inlet temperature was set by previous trials and from the specific conditions of each of them [24]. For mannitol the inlet temperature was set at 140 °C; for Advantose® 100 °C, maltose PH, maize starch and Starch 1500® it was 130 °C; for calcium lactate pentahydrate was set at 170 °C; for magnesium trisilicate hydrate and dibasic calcium phosphate dihydrate was 160 °C; and finally for tribasic calcium phosphate and calcium carbonate was 150 °C. Although all of the microcrystalline celluloses and cellulose powder in the study were considered initially, the spray drying process was not possible for any of these excipients due to the results shown in the corresponding section.

### 2.3. Characterization of excipients: application of SeDeM Diagram Expert System

The SeDeM Method [27–30] is used to determine a number of key parameters in the study of the rheological behaviour of powder substances with regard to their suitability for subsequent direct compression. This study was carried out only for the initial excipients for the purpose of comparing them with literature [24], since their selection was based on their compression and/or cohesion capacity. The 12 parameters considered according to SeDeM Method for the characterization of the initial excipients are: Bulk density (Da), Tapped density (Dc), Inter-particle porosity (Ie), Carr index (IC), Cohesion index (Icd), Hausner ratio (IH), Angle of repose ( $\alpha$ ), Powder flow (t), Loss on drying (%HR), Hygroscopicity (%H), Percentage of particles measuring <50  $\mu\text{m}$  (%Pf), and Homogeneity index (I0). From the experimental values obtained, a set of conversions are applied to transfer these experimental results to a value from 0 to 10, which are called radii because in this way they are subsequently represented in a circumscribed regular polygon. The parameters are grouped together in five incidences: Dimension (including Da and Dc), Compressibility (including Ie, IC% and Icd), Flowability/powder flow (including IH,  $\alpha$  and t), Lubricity/stability (including % HR% and %H), and finally Lubricity/dosage (comprises % Pf and I0). All of them are expressed as mean experimental radii also on a scale of 0–10. In order to make the results more understandable, three additional indices are expressed: Parametric index (IP) (limit of acceptability = 0.5), Parametric profile index (IPP) (limit of acceptability = 5) and Good compression index (IGC) (limit of acceptability = 5).

### 2.4. Particle size and particle size distribution by laser diffraction

The determination of particle size and particle size distribution of the initial excipients and their spray dried analogues were performed by means of a laser diffraction analyzer (Mastersizer 2000, Malvern, United Kingdom) using a wet sample dispersion unit (Hydro 2000SM Malvern, United Kingdom). Data were evaluated using Mastersizer 2000 v 5.60 software (Malvern, United Kingdom). Depending on the solubility of each excipient [23,24] and their respective spray dried product, three types of dispersion medium were selected to determine particle size and particle size distribution: purified water, ethanol and medium chain triglycerides.

### 2.5. Determination of particle morphology by scanning electron microscopy

The initial excipients and their spray dried analogues were examined using a scanning electron microscope (SEM) (Hitachi S-4100 FE-SEM, Hitachi High-Technologies Europe, Krefeld, Germany) operating at 3 kV, 5 kV, 10 kV and 15 kV, depending on the nature of the samples themselves.

### 2.6. Determination of relative humidity by Karl Fischer

The determination of relative humidity of the initial excipients and the spray dried products was performed by the Karl Fischer method (KF Metrohm Titrando 890, Metrohm, Switzerland).

### 2.7. Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using Statgraphics Centurion XVI Software (Statpoint Technologies, Inc., Warrenton, VA, US). Results are presented as mean value  $\pm$  S.D.

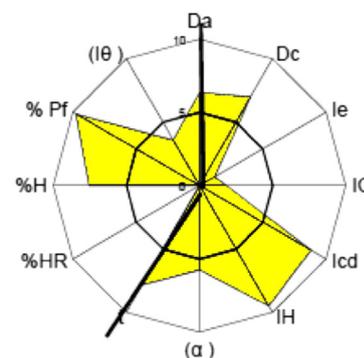
## 3. Results and discussion

### 3.1. Application of the SeDeM Diagram Expert System to the start excipients

Table 1 shows the 19 excipients initially selected for their cohesive properties and/or appropriate properties for compressibility according to literature [24]. Only 6 of these excipients present good compression index (IGC) values greater than 5 that are: Advantose® 100 (6.56), Avicel® PH101 (5.13), Avicel® PH102 (5.20), calcium carbonate (5.33), calcium lactate pentahydrate (5.50), and maltose PH (5.72). Three of them are water soluble excipients (Advantose® 100, calcium lactate pentahydrate, and maltose PH) and the rest are practically insoluble in water. Two of them are microcrystalline cellulose (Avicel® PH101 and Avicel® PH102) and the other one is calcium carbonate. The other excipients studied by SeDeM present an IGC between 4.10 (maize starch) and 4.92 (Vivapur® 101), except magnesium trisilicate hydrate that shows an IGC of 3.14. Results are shown numerically and expressed in radius values in Table 1. One of the SeDeM diagrams is attached as an example of an excipient characterized by SeDeM (Fig. 1). It is appropriate to conduct a review of all the means of incidence to understand the results obtained better. Two of the five incidences established as the study method, compressibility and flowability/powder flow, are of greater importance at the time of assessing behaviour for direct compression of a substance or compound, since the rest of the incidences can be altered by applying certain treatments. Thus, observing only compressibility incidence of all excipients, it can be seen that all types of microcrystalline cellulose show values of compressibility higher than 5: Avicel® PH101, 6.92; Avicel® PH102, 6.32; Comprecel® M101, 5.86; Comprecel® M102, 6.22; Microcel® MC101, 6.42; Microcel® MC102, 5.50; Vivapur® 101, 7.22 and Vivapur® 102, 6.60. These results were to be expected because these types of microcrystalline cellulose are normally used in the formulation of tablets for direct compression. This is not the case of Arbocel® P290 (powdered cellulose) which is less frequently used for direct compression; it has a radii value of compressibility of 4.83 and an IGC of 4.18. All the inorganic compounds show values of compressibility lower than 5: calcium carbonate, 2.50; dibasic calcium phosphate dihydrate, 2.77; tribasic calcium phosphate, 3.51 and magnesium trisilicate hydrate, 3.52. In contrast to the other excipients of inorganic nature, trisilicate magnesium hydrate was selected because it is composed of an equivalent of approximately 65% of silicon dioxide (SiO<sub>2</sub>), which is present in some excipients for direct compression such as Prosolv® HD90. According to the literature [24], both dibasic calcium phosphate dihydrate and tribasic calcium phosphate have properties that favour compaction and direct compression, but the experimental results obtained by SeDeM Method did not show this. It is attributable to the fact that in most of the

**Table 1**  
Radius parameters, mean incidence values and parametric index for excipients, SeDeM Diagram.

Excipient	Parameters (value)													Mean incidence					Index		
	Da	Dc	Ie	IC	Icd	IH	(c)	t"	%HR	%H	%Pf	(Iθ)	Dimension	Compressibility	Flowability/powder flow	Lubricity/stability	Dosage/lubricity	IP	IPP	ICC	
Advantose® 100	7.25	7.88	0.92	1.60	10.00	9.57	6.46	9.00	5.94	9.91	8.66	5.55	7.57	4.17	8.34	7.92	7.10	0.83	6.89	6.56	
Maize starch	4.82	5.89	3.14	3.63	4.19	8.89	2.42	0.00	0.00	8.64	0.00	10.00	5.36	3.65	3.77	4.32	5.00	0.33	4.30	4.10	
Arbocel®P290	3.35	4.47	6.23	5.01	3.25	8.33	2.39	0.00	4.04	8.81	0.00	6.75	3.91	4.83	3.57	6.42	3.38	0.42	4.39	4.18	
Avicel® PH101	3.19	4.17	6.14	4.70	9.91	8.47	4.07	0.00	5.23	8.83	0.00	9.90	3.68	6.92	4.18	7.03	4.95	0.50	5.38	5.13	
Avicel® PH102	3.43	4.30	4.92	4.05	10.00	8.73	4.78	5.67	3.84	8.48	3.93	3.45	3.87	6.32	6.39	6.16	3.69	0.33	5.46	5.20	
Calcium carbonate	7.20	9.44	2.75	4.75	0.00	8.45	1.16	0.00	9.29	10.00	4.14	10.00	8.32	2.50	3.20	9.64	7.07	0.50	5.60	5.33	
Dibasic calcium phosphate dihydrate	5.50	7.20	3.58	4.72	0.00	8.46	1.40	0.00	7.55	9.92	0.00	10.00	6.35	2.77	3.29	8.74	5.00	0.50	4.86	4.63	
Tribasic calcium phosphate	3.95	5.31	5.40	5.12	0.00	8.28	1.54	0.00	6.11	10.00	0.00	10.00	4.63	3.51	3.27	8.06	5.00	0.58	4.64	4.42	
Calcium lactate pentahydrate	6.37	7.02	1.21	1.85	8.81	9.49	5.77	7.83	0.00	7.57	9.78	3.60	6.70	3.96	7.70	3.79	6.69	0.67	5.78	5.50	
Comprecel® M101	3.74	4.77	4.81	4.32	8.46	8.63	0.00	0.00	4.74	8.55	0.00	6.05	4.26	5.86	6.64	3.03	3.03	0.33	4.51	4.29	
Comprecel® M102	3.74	4.91	5.31	4.77	8.60	8.44	4.04	0.00	5.49	8.19	4.32	3.30	4.33	6.22	4.16	6.84	3.76	0.42	5.08	4.84	
Magnesium trisilicate hydrate	3.48	4.58	5.75	4.80	0.00	8.42	2.10	0.00	0.00	5.22	0.00	5.25	4.03	3.52	3.51	2.61	2.63	0.33	3.30	3.14	
Maltose PH	6.67	8.14	2.26	3.61	6.48	8.90	3.71	5.83	7.36	10.00	7.92	1.25	7.41	4.12	6.15	8.68	4.58	0.67	6.01	5.72	
Mannitol	5.64	6.52	1.99	2.70	1.23	9.22	1.00	0.00	8.70	10.00	0.75	9.70	6.08	1.97	3.41	9.35	5.22	0.50	4.79	4.56	
Microcel® MC101	3.59	4.57	4.98	4.29	10.00	8.64	3.35	0.00	5.38	7.90	0.00	6.10	4.08	6.42	4.00	6.64	3.05	0.42	4.90	4.66	
Microcel® MC102	3.31	4.32	5.88	4.68	5.95	8.48	4.23	0.00	5.16	7.98	0.90	2.65	3.82	5.50	4.23	6.57	1.77	0.42	4.46	4.25	
Starch® 1500	6.37	7.95	2.60	3.97	3.15	8.76	6.61	6.83	1.13	7.48	1.79	2.40	7.16	3.24	7.40	4.30	2.10	0.50	4.92	4.68	
Vivapur® 101	3.31	4.46	6.49	5.16	10.00	8.27	3.20	0.00	5.38	8.60	0.00	7.10	3.89	7.22	3.82	6.99	3.55	0.58	5.16	4.92	
Vivapur®102	3.50	4.51	5.33	4.48	10.00	8.56	3.35	0.00	5.29	8.82	2.43	3.80	4.01	6.60	3.97	7.06	3.11	0.42	5.01	4.77	



**Fig. 1.** Example of SeDeM Diagram (calcium lactate pentahydrate).

monographs described for these excipients, the results belong to a trademark and have normally been previously processed (e.g. Emcompress® or Tri-Cafos®).

As for excipients that are partially soluble in water, the compressibility of maize starch and Starch 1500® is seen to be deficient and similar to each other (3.65 and 3.24 respectively). The group of excipients soluble in water, Advantose® 100, calcium lactate pentahydrate, maltose PH, and mannitol, presents values of compressibility of 4.17, 3.96, 4.12 and 1.97 respectively. Regarding the incidence of flowability/powder flow of the 19 starting excipients, only 5 had higher values than 5: Advantose® 100, 8.34; Avicel® PH102, 6.39; calcium lactate pentahydrate, 7.70; maltose PH, 6.15, and Starch 1500®, 7.40. The rest of the excipients show values of powder flow/flowability of between 2.88 (Comprecel® M101) and 4.23 (Microcel® MC102). The incidence lubricity/stability for all excipients is higher than 5, which is also favourable for direct compression, with the exception of maize starch (4.32), calcium lactate pentahydrate (3.79), magnesium trisilicate hydrate (2.61) and Starch 1500® (4.30). The incidence dimensions for all microcrystalline cellulose and powdered cellulose was lower than 5. In contrast with these results, all of them present acceptable compressibility incidence values (higher than 5), except Arbocel® P290. For tribasic calcium phosphate and magnesium trisilicate hydrate, the results of dimensions were also lower than 5 (4.63 and 4.03 respectively), giving values for compressibility that are not so favourable. The remaining excipients show values higher than 5 for incidence dimensions, ranging between 5.36 (maize starch) and 8.32 (calcium carbonate), for which it is observed that all the values of compressibility incidence is less than 5, quite the opposite to what is observed in the microcrystalline cellulose group. Finally, when analyzing the results for dosage/lubricity incidence, it is again seen that all types of microcrystalline cellulose and powdered cellulose show values lower than 5, which correspond to the results obtained for each of them in the dimensions incidence, also lower than 5, probably due to the known morphology of microcrystalline cellulose fibres, the balls of the powdered cellulose, and the distribution they make between them. The same applies for

**Table 2**  
Yield spray drying processes.

Spray drying process	% Yield
Advantose® 100	51
Maize starch	60
Calcium carbonate	67
Dibasic calcium phosphate dihydrate	63
Tribasic calcium phosphate	78
Calcium lactate pentahydrate	53
Magnesium trisilicate hydrate	75
Maltose PH	44
Mannitol	84
Starch 1500®	37

**Table 3**  
% Loss on drying excipients and excipients SD.

Excipient and excipient spray dried	% Loss on drying
Advantose® 100	5.78
Advantose®100 SD	5.60
Maize starch	12.71
Maize starch SD	8.18
Calcium carbonate	0.00
Calcium carbonate SD	0.56
Dibasic calcium phosphate dihydrate	1.64
Dibasic calcium phosphate dihydrate SD	0.69
Tribasic calcium phosphate	4.65
Tribasic calcium phosphate SD	4.67
Calcium lactate pentahydrate	25.07
Calcium lactate pentahydrate SD	7.64
Magnesium trisilicate hydrate	18.71
Magnesium trisilicate hydrate SD	15.13
Maltose PH	4.24
Maltose PH SD	4.67
Mannitol	0.08
Mannitol SD	0.13
Starch 1500®	6.50
Starch 1500® SD	9.43

magnesium trisilicate hydrate (dosage/lubricity incidence and dimensions with values lower than 5) which is a very fine powder with a tendency to agglomerate. The other excipients studied have dosage/lubricity incidence values above 5. The SeDeM Method is a useful tool and it is easy to apply at experimental level for galenic characterization in order to know physical characteristics of excipients and active substances.

### 3.2. Spray drying: process yield and relative humidity

None of the celluloses could be spray dried by means of the type of spray dryer used in this work, because they all caused blockages in the nozzle. However, several tests were performed, mainly reducing the feed solids content in liquid and by altering spray drying conditions (inlet temperature and feed flow). None of these changes gave favourable results. In the specific literature, in which where articles are published about types of spray dried celluloses, there are mainly studies that use other types of spray dryers [22,31] or using this method but from nanofibrillar cellulose [32–34]. However, none of these studies dismiss pneumatic atomization as the spray drying method for this type of excipient. The rest of the excipients were spray dried; yields of processes are shown in Table 2. All of them showed a percentage yield higher than 50%, except for maltose PH and Starch 1500® which had a yield of 44% and 37% respectively. These results could be increased by adjusting the conditions of spray drying and properties of feed solution or suspension. Table 3 shows the results of the relative humidity as a percentage determined by Karl Fischer of the starting excipients and the spray dried products. On the one hand, Advantose® 100, calcium carbonate, tribasic calcium phosphate, maltose PH and mannitol have relative humidity values that have not undergone change since there

is no significant difference between initial excipient and spray dried product in either case. On the other hand, there are some excipients which have more or less significant reduction in the water content after spray drying, ranging from 12.71% to 8.18% in the case of maize starch, from 1.64% to 0.69% for dibasic calcium phosphate dihydrate, from 25.07% to 7.64% in the case of calcium lactate pentahydrate and from 18.71% to 15.13% for magnesium trisilicate hydrate. Although the two latter excipients initially had a significantly high relative humidity value, calcium lactate pentahydrate shows a much more marked reduction than magnesium trisilicate hydrate since the water present in a greater proportion is interposed and upon coming into contact with the heated air stream, this excipient rapidly dehydrates, losing some of its crystallinity [24]. However, after spray drying, trisilicate magnesium hydrate does not show such a significant loss as calcium lactate pentahydrate, because water forms part of the molecule such as equilibrium humidity. The only case in which the relative humidity of the excipient is increased after spray drying is Starch 1500®, which goes from a value of 6.50% to 9.43%. This could be attributed to the high hygroscopicity generally present in pre-gelatinized starches.

### 3.3. Characterization of particles: particle size and morphology

Table 4 shows the experimental results obtained in the analysis of particle size ( $D_{v,10}$ ,  $D_{v,50}$ ,  $D_{v,90}$ ) and particle size distribution (span) for the 8 types of microcrystalline cellulose and cellulose powder, even though spray drying processes were not possible. A comparison is performed with the mean values of particle size ( $D_{v,50}$ ) obtained by laser diffraction of these excipients available by the respective manufacturers (Table 5) [35–38]. Although there are many experts in the field of particle size determination who believe that a single value cannot describe the actual particle size distribution of a sample,  $D_{v,50}$  is the most commonly used parameter and is the simplest to give a single value, since it indicates what the mean volume diameter is, where 50% of the distribution is below the result obtained, and the other 50% above it. Therefore  $D_{v,50}$  results for Arbocel® P290, Vivapur® 101 and Vivapur® 102 are 76.44  $\mu\text{m}$ , 80.31  $\mu\text{m}$  and 103.21  $\mu\text{m}$  respectively, which are compared with the values provided by their supplier JRS Pharma GmbH & Co. KG, 80  $\mu\text{m}$ , 65  $\mu\text{m}$  and 100  $\mu\text{m}$  respectively. Avicel® PH101 and Avicel® PH102, show results of  $D_{v,50}$  of 52.94  $\mu\text{m}$  and 106.30  $\mu\text{m}$  respectively, which are very similar to 50  $\mu\text{m}$  and 100  $\mu\text{m}$ , values provided by FMC Biopolymer for Avicel® PH101 and Avicel® PH102.  $D_{v,50}$  of Comprecel® M101 and Comprecel® M102 is 58.42  $\mu\text{m}$  and 90.38  $\mu\text{m}$  respectively (values are 40–60  $\mu\text{m}$  for type M101 and 70–100  $\mu\text{m}$  for M102 according to MingTai Chemical Co. Ltd.). Finally, Microcel® MC101 and Microcel® MC102 show experimental  $D_{v,50}$  results of 71.07  $\mu\text{m}$  and 94.59  $\mu\text{m}$  respectively compared to the results provided by Blanver Famoquímica Ltda. (50  $\mu\text{m}$  for type MC101 and 100  $\mu\text{m}$  for MC102). All results obtained experimentally (except Vivapur® 101 and Microcel® MC101) correspond to those of their manufacturers. This fact proves that the method carried out in the determination of particle size of the studied celluloses is appropriate to demonstrate their reproducibility and precision. Table 6 shows particle size distribution

**Table 4**  
Distribution of particle size and particle span of the different types of microcrystalline celluloses and cellulose powder selected determined experimentally by laser diffraction (mean  $\pm$  SD, n = 3).

Mean (n = 3) $\pm$ SD	$X_{10,3}/\mu\text{m}$	$X_{50,3}/\mu\text{m}$	$X_{90,3}/\mu\text{m}$	Span = $(X_{v,90} - X_{v,10}) / X_{v,50}$
Arbocel® P290	27.73 $\pm$ 0.06	76.44 $\pm$ 0.16	169.40 $\pm$ 1.31	1.85
Avicel® PH101	19.12 $\pm$ 0.36	52.94 $\pm$ 0.87	124.52 $\pm$ 3.08	1.99
Avicel® PH102	33.83 $\pm$ 0.57	106.30 $\pm$ 1.25	231.41 $\pm$ 3.39	1.86
Comprecel® M101	20.34 $\pm$ 0.11	58.42 $\pm$ 0.18	133.46 $\pm$ 0.75	1.94
Comprecel® M102	20.47 $\pm$ 0.42	90.38 $\pm$ 2.36	223.83 $\pm$ 5.46	2.25
Microcel® MC101	26.49 $\pm$ 0.12	71.07 $\pm$ 0.29	151.78 $\pm$ 0.81	1.76
Microcel® MC102	33.83 $\pm$ 0.21	94.59 $\pm$ 0.61	234.01 $\pm$ 3.02	2.12
Vivapur® 101	26.21 $\pm$ 0.10	80.31 $\pm$ 0.15	167.15 $\pm$ 0.36	1.76
Vivapur® 102	22.17 $\pm$ 0.40	103.21 $\pm$ 1.86	252.20 $\pm$ 2.29	2.23

**Table 5**

Mean particle size of the 9 types of cellulose selected as published by their brands by laser diffraction.

Excipient	$X_{v,50}/\mu\text{m}$	Manufacturer
Arbocel® P290	80	JRS Pharma GMBH & Co. KG
Vivapur® 101	65	
Vivapur® 102	100	
Comprecel® M101	40–60	MingTai Chemical Co. Ltd.
Comprecel® M102	70–100	
Microcel® MC101	50	Blanver Farmoquímica Ltda.
Microcel® MC102	100	
Avicel® PH101	50	FMC Biopolymer
Avicel® PH102	100	

( $D_{v,10}$ ,  $D_{v,50}$ ,  $D_{v,90}$ ) and span, which is one of the most common ways to express the range of particle size distribution; the closer the value is to 1, the narrower the particle size distribution. Figures represented (Figs. 2–10) show the particle morphology of each of the initial excipients compared with its spray dried analogue, and also a comparative graph with particle size distribution of each excipient and the respective spray dried product.

Considering that viscosities of water soluble and partially soluble in water excipients ranged between 16 and 22 cP, and practically insoluble in water excipients ranged between 31 and 45 cP, excipients which belong to the water soluble group (Advantose® 100, maltose PH, calcium lactate pentahydrate and mannitol) show the most significant changes with regard to particle size reduction and morphology after spray drying. Advantose® 100 is a spray dried product (spray dried maltose) that is currently marketed by SPI Pharma. The volume mean diameter is 123.52  $\mu\text{m}$  versus 10.05  $\mu\text{m}$  for Advantose® 100 SD; in this study, this excipient is spray dried again. The graph (Fig. 2e) shows a reduction of particle size of the start excipient. Both Advantose® 100 and its spray dried analogue show curves with a symmetrical particle size distribution profile. When Advantose® 100 is spray dried under the established conditions it presents a change in particle morphology: the initial excipient shows a spherical particle morphology with some porosity, similar to a ball (Fig. 2a and b), while Advantose® 100 SD presents a completely different particle shape, because it is flat and triangular, (Fig. 2d) with a tendency to cluster forming a peculiar structure that resembles a star (Fig. 2c). Comparing maltose PH with Advantose® 100, the behaviour of both excipients is totally different. The value of  $D_{v,50}$  of maltose PH is 96.28  $\mu\text{m}$  and its spray dried analogue is 19.92  $\mu\text{m}$ , which represents a reduction of particle size about five-fold. As shown in span value obtained (Table 6), the range of particle size distribution of maltose PH

(2.89) is greater than that of Advantose® 100 (1.40), which is confirmed by observing the irregularity of the morphology of crystalline maltose PH (Fig. 3a and b) (conic, cubic, trunk, etc. shapes) compared to the spherical regularity of particles of Advantose® 100 (Fig. 2a and b). In addition to particle size reduction, maltose PH SD shows a significant change in particle morphology, with the appearance of spherical particles (Fig. 3c and d) presenting a span value of 1.47 (Table 6), which means that particle size distribution is narrower than maltose PH, which presents a span of 2.89 (Table 6). The spray drying process affects maltose PH and Advantose® 100 (maltose in both cases) differently by applying the same spray drying conditions, particularly in particle shape.

Mannitol also has a clear decrease in particle size and a change in the morphology of particles after the spray drying process under the established conditions. Initially, mannitol presents a  $D_{v,50}$  of 63.50  $\mu\text{m}$  and after spray drying the  $D_{v,50}$  value (7.65  $\mu\text{m}$ ) is reduced by more than eight-fold (Table 6). Its span shows a great difference in particle size distribution, since for mannitol it is 2.84 and 1.10 for mannitol SD (Table 6). This is justified by two evidences: first, by observing superimposed graphs of both products (Fig. 4e), mannitol SD has a symmetrical curve and the initial excipient a negative asymmetrical curve (or to the left), and secondly, the particle morphology of mannitol has several shapes in its particles, while mannitol SD has very regular spherical particles (Fig. 4a–d).

Regarding calcium lactate pentahydrate, a great decrease is observed in particle size, since  $D_{v,50}$  of the initial excipient is 195.42  $\mu\text{m}$  versus 6.02  $\mu\text{m}$  of calcium lactate pentahydrate SD (Table 6). Despite the difference in particle size observed between these two products, particle size distribution in both cases is regular because they have almost symmetrical curves (Fig. 5e) and show span values of 1.42 for the start excipient and 1.14 for the spray dried product (Table 6). This indicates a greater regularity in the morphology of particles compared to other excipients. Calcium lactate pentahydrate presents substantially spherical particle morphology, of larger or smaller size, with pores on its surface (Fig. 5a and b). Calcium lactate pentahydrate SD shows a regular spherical morphology with concavities on its surface particles (Fig. 5c and d) which are not present in the initial excipient.

The group of excipients partially soluble in water, maize starch and Starch 1500®, behaves differently to the water soluble group. Firstly, maize starch presents a  $D_{v,50}$  of 19.00  $\mu\text{m}$  and after spray drying it is 13.12  $\mu\text{m}$  (Table 6), a slight decrease compared with the group of water-soluble excipients. Regarding particle morphology, no great changes were observed because both maize starch and maize starch SD have small and practically spherical particles with some concavities

**Table 6**

Distribution of particle size and particle span of excipients selected before and after subjecting to a spray drying process, laser diffraction (mean  $\pm$  SD,  $n = 3$ ).

Mean ( $n = 3$ ) $\pm$ SD	$X_{10.3}/\mu\text{m}$	$X_{50.3}/\mu\text{m}$	$X_{90.3}/\mu\text{m}$	Span = $(X_{v,90} - X_{v,10}) / X_{v,50}$
Advantose® 100	62.02 $\pm$ 0.23	123.52 $\pm$ 0.20	234.28 $\pm$ 0.71	1.40
Advantose® 100 SD	4.44 $\pm$ 0.14	10.05 $\pm$ 0.19	21.61 $\pm$ 2.30	1.71
Maize starch	10.26 $\pm$ 0.22	19.00 $\pm$ 0.12	35.11 $\pm$ 1.02	1.31
Maize starch SD	8.84 $\pm$ 0.04	13.12 $\pm$ 0.07	19.21 $\pm$ 0.12	0.79
Calcium carbonate	2.26 $\pm$ 0.03	6.46 $\pm$ 0.05	14.40 $\pm$ 0.03	1.88
Calcium carbonate SD	2.16 $\pm$ 0.00	6.05 $\pm$ 0.02	13.56 $\pm$ 0.00	1.89
Dibasic calcium phosphate dihydrate	3.99 $\pm$ 0.38	15.25 $\pm$ 0.80	35.67 $\pm$ 0.69	2.08
Dibasic calcium phosphate dihydrate SD	2.48 $\pm$ 0.06	7.46 $\pm$ 0.25	20.97 $\pm$ 0.20	2.48
Tribasic calcium phosphate	3.91 $\pm$ 0.08	21.06 $\pm$ 0.10	47.54 $\pm$ 0.17	2.07
Tribasic calcium phosphate SD	2.76 $\pm$ 0.02	11.34 $\pm$ 0.13	30.64 $\pm$ 0.04	2.46
Calcium lactate pentahydrate	92.96 $\pm$ 0.37	195.42 $\pm$ 0.55	371.09 $\pm$ 1.27	1.42
Calcium lactate pentahydrate SD	3.47 $\pm$ 0.06	6.02 $\pm$ 0.12	10.32 $\pm$ 0.25	1.14
Magnesium trisilicate hydrate	2.49 $\pm$ 0.01	5.59 $\pm$ 0.03	11.93 $\pm$ 0.09	1.69
Magnesium trisilicate hydrate SD	2.60 $\pm$ 0.06	5.79 $\pm$ 0.13	12.13 $\pm$ 0.20	1.65
Maltose PH	31.32 $\pm$ 0.21	96.28 $\pm$ 0.44	237.73 $\pm$ 5.17	2.89
Maltose PH SD	8.89 $\pm$ 0.22	19.92 $\pm$ 0.83	38.08 $\pm$ 2.52	1.47
Mannitol	12.27 $\pm$ 0.09	63.50 $\pm$ 0.23	192.36 $\pm$ 3.71	2.84
Mannitol SD	4.49 $\pm$ 0.01	7.65 $\pm$ 0.02	12.94 $\pm$ 0.05	1.10
Starch 1500®	12.13 $\pm$ 0.03	36.16 $\pm$ 0.29	148.35 $\pm$ 2.88	3.77
Starch 1500® SD	9.51 $\pm$ 0.63	17.14 $\pm$ 1.03	29.69 $\pm$ 1.67	1.18

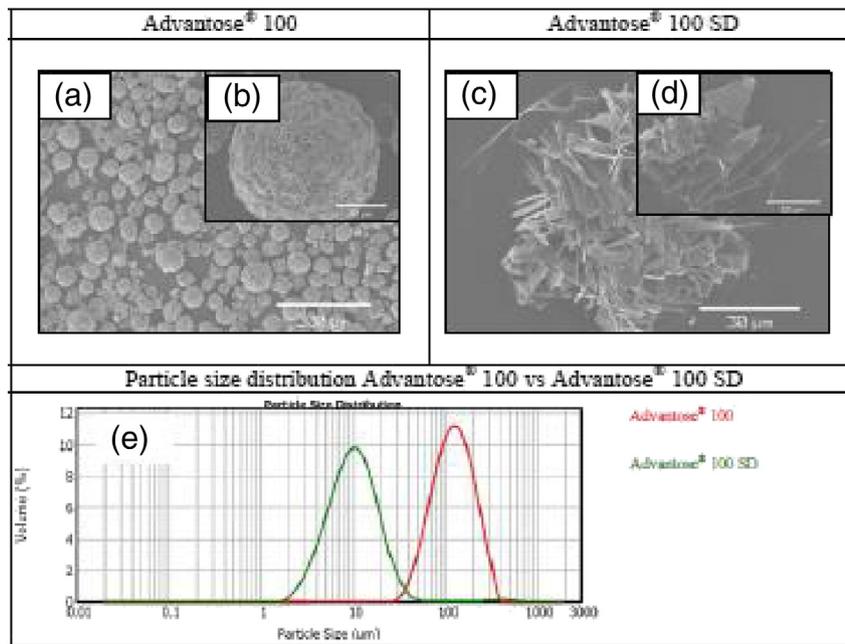


Fig. 2. Morphology and particle size distribution of Advantose® 100 and Advantose® 100 SD.

(Fig. 6a–d). Nevertheless, there was a notable change in particle size distribution. Both have a span value very close to 1 (maize starch span 1.31 and maize starch SD span 0.79) (Table 6), indicating quite a regular particle size distribution (see superimposed graph Fig. 6e). Maize starch has a symmetrical curve, as does maize starch SD, but with a greater range of distribution of particles which differs from the spray dried analogue. Maize starch SD presents the total population of particles in a much narrower range than the maize starch. Starch 1500® differs from maize starch, since  $D_{v,50}$  is reduced by more than half after spray drying (36.16 µm for Starch 1500® and 17.14 µm for Starch 1500® SD) (Table 6). In addition to reducing the mean volume diameter of the excipient, spray drying process manages to establish a far more

regular particle size distribution profile than the initial excipient. Starch 1500® presents an irregular and wide particle distribution, as shown in the asymmetric curve (Fig. 7e). The results observed in the superimposed graph of both particle size distributions, Starch 1500® and Starch 1500® SD, are confirmed when checking the span values obtained for each case. For the initial excipient, the span is 3.77 and for the spray dried analogue it is 1.18 (Table 6). The images obtained by SEM show that particle morphology has a very similar behaviour between Starch 1500® and maize starch: particles have an almost spherical form with some concavities (Fig. 7b–d). The main difference between maize starch and Starch 1500® when comparing morphology is that, on a larger scale observation (Fig. 7a), Starch 1500® presents particles

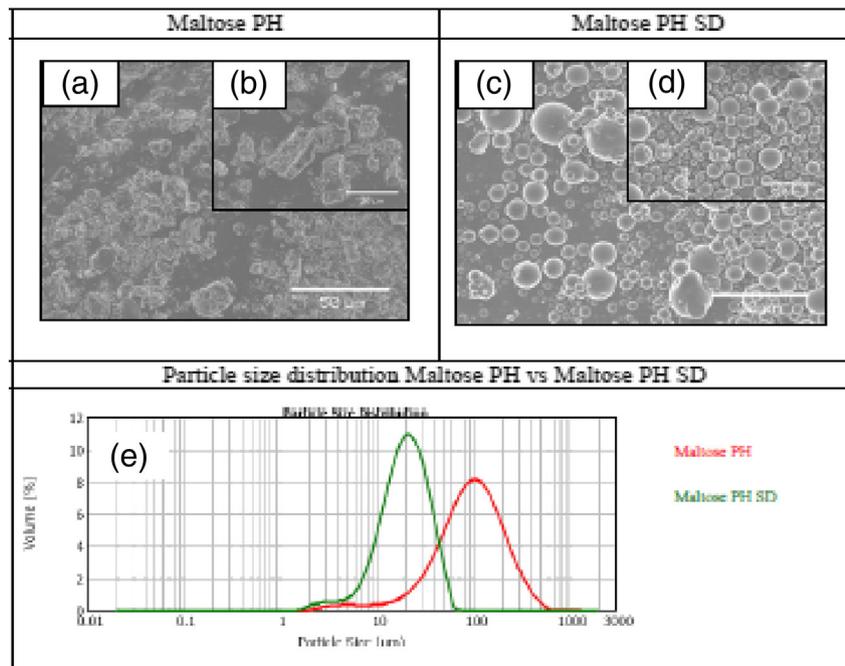


Fig. 3. Morphology and particle size distribution of maltose PH and maltose PH SD.

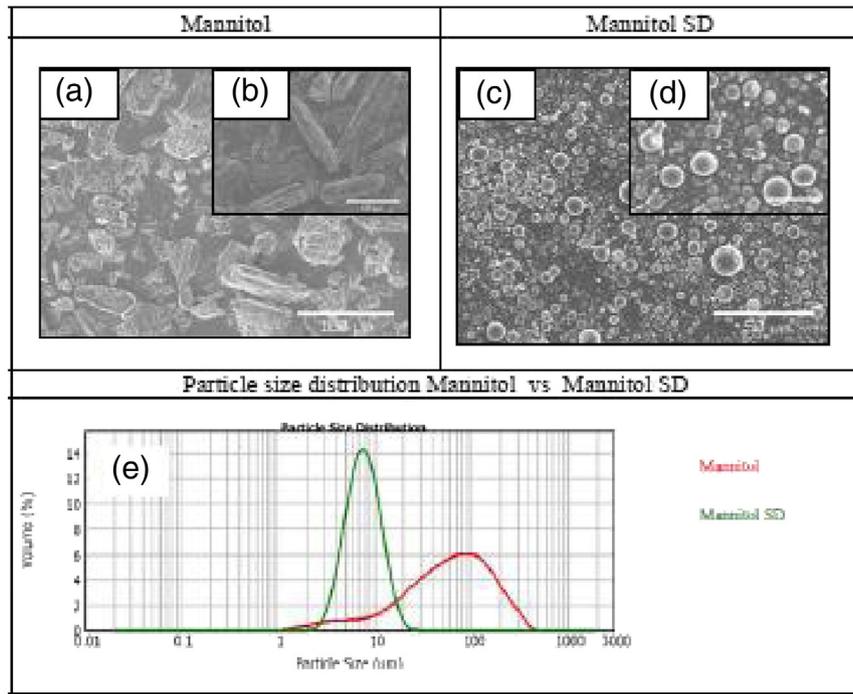


Fig. 4. Morphology and particle size distribution of mannitol and mannitol SD.

of larger size, which supports the results obtained for the span factor of this excipient and the asymmetry and irregularity of the particle size distribution curve.

After spray drying, the group of excipients practically insoluble in water (calcium carbonate, dibasic calcium phosphate dihydrate, tribasic calcium phosphate and magnesium trisilicate hydrate) shows a different behaviour when comparing with two other groups. Two of these excipients (dibasic calcium phosphate dihydrate and tribasic calcium phosphate) have experienced some alteration after spray drying; the

two other excipients (calcium carbonate and magnesium trisilicate hydrate) remain practically unaltered after spray drying with regard to as particle size and morphology. Dibasic calcium phosphate dihydrate has an initial  $D_{v,50}$  value of 15.25  $\mu\text{m}$  and after spray drying it is 7.46  $\mu\text{m}$  (Table 6). Although  $D_{v,50}$  has been reduced to half after spray drying, the span factor obtained provides results indicative of some range in particle size distribution for start and spray dried dibasic calcium phosphate dihydrate, that are 2.08 and 2.48 respectively (Table 6). However, when observing the graph with the superimposed particle distribution

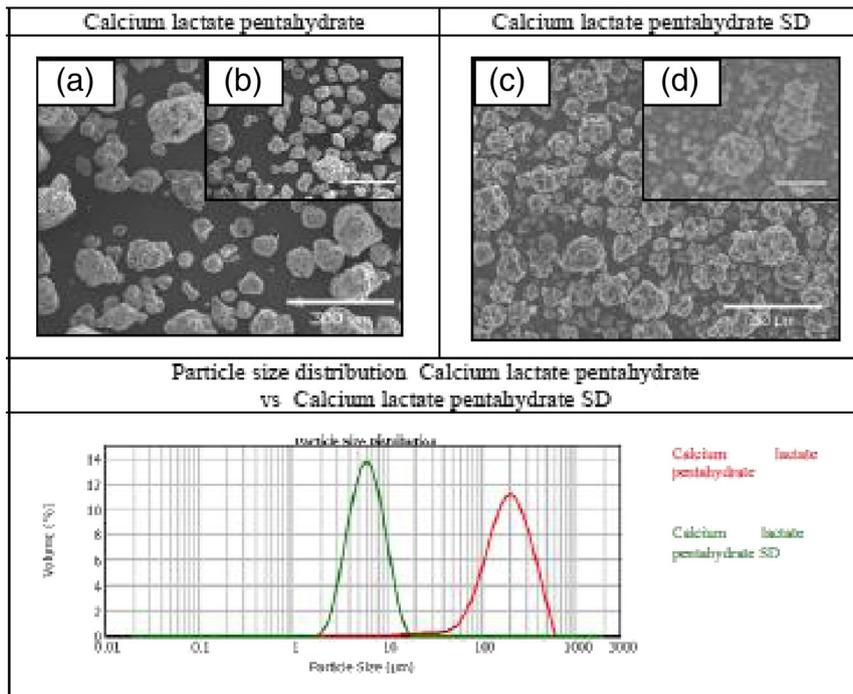


Fig. 5. Morphology and particle size distribution of calcium lactate pentahydrate and calcium lactate pentahydrate SD.

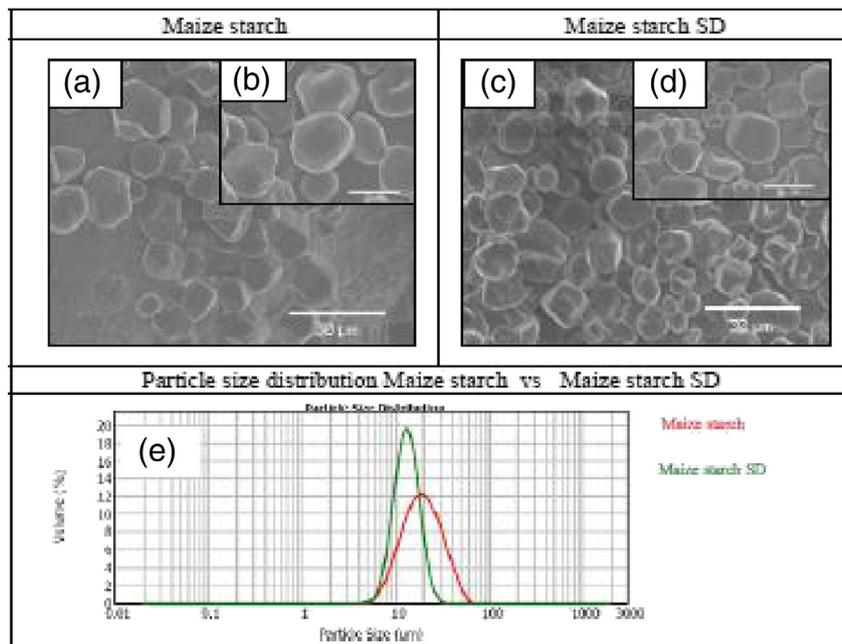


Fig. 6. Morphology and particle size distribution of maize starch and maize starch SD.

curves (Fig. 8e), it can be ascertained that the spray drying process brings about a symmetrical and wide profile curve compared to the asymmetrical profile of the initial excipient. Particle morphology remains unaltered (irregular crystalline particles) (Fig. 8a–d). Tribasic calcium phosphate presents a  $D_{v,50}$  value of 21.06 µm and its spray dried analogue a value of 11.34 µm (Table 6). The span factor obtained provides results indicative of a certain range of particle size distribution for initial and spray dried tribasic calcium phosphate (2.07 and 2.46 respectively) (Table 6). Unlike calcium phosphate dibasic dihydrate, the two curves obtained for the particle size distribution of initial and spray dried tribasic calcium phosphate show an asymmetric and

irregular profile (Fig. 9e). This excipient is the only one which, after spray drying, displays a much more irregular and unstable particle size distribution curve than all of the other excipients studied. Particle morphology also remains unchanged after spray drying, like dibasic calcium phosphate dihydrate (Fig. 9a–d).

Calcium carbonate and magnesium trisilicate hydrate are similar because they remain unchanged after spray drying with respect to their size, size distribution and morphology of particles. Calcium carbonate presents a  $D_{v,50}$  of 6.46 µm and 6.05 µm for calcium carbonate SD, with a span factor of 1.88 and 1.89 respectively (Table 6). Curves in the graph, Fig. 10e, represent particle size distribution of the initial

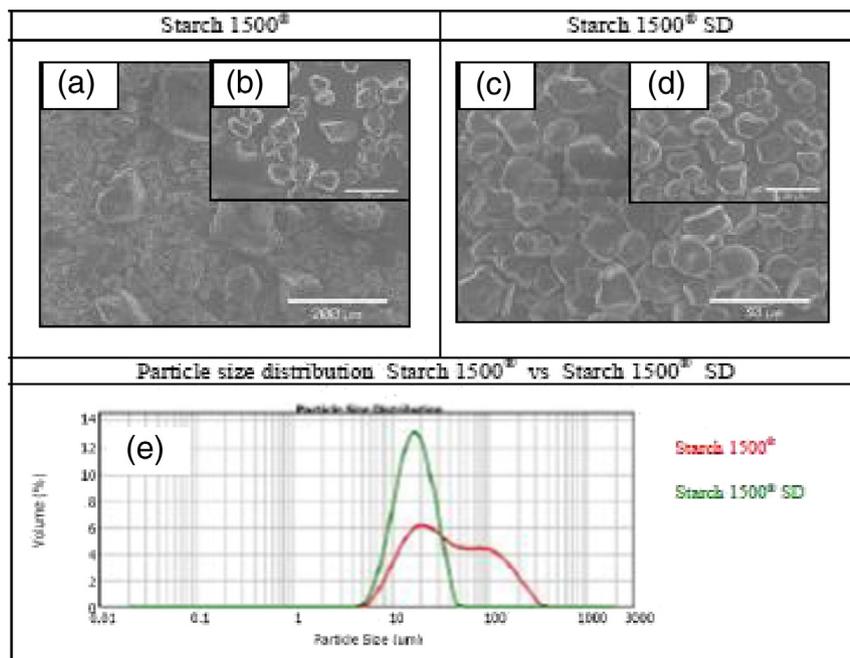


Fig. 7. Morphology and particle size distribution of Starch 1500® and Starch 1500® SD.

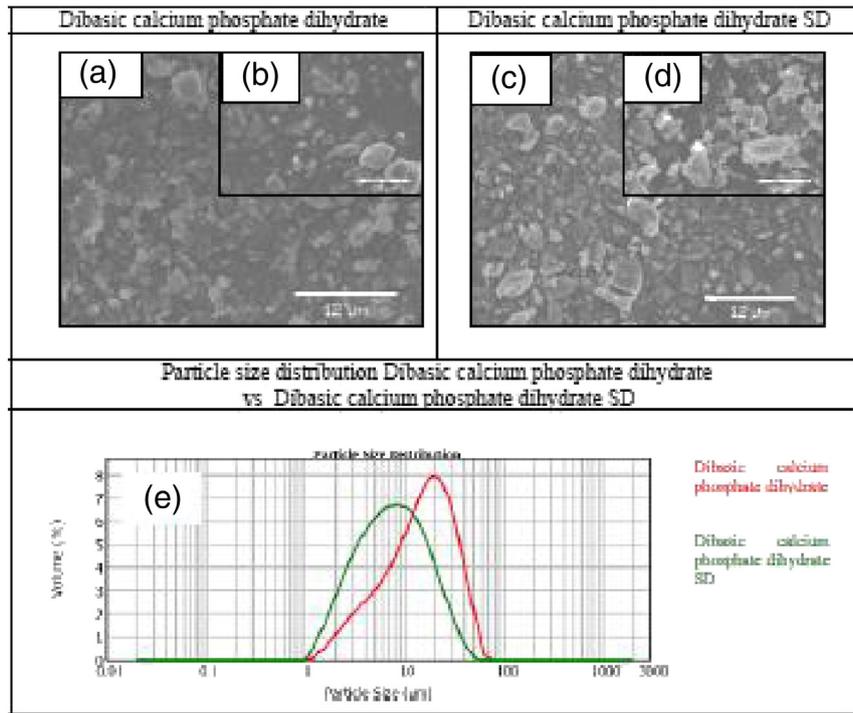


Fig. 8. Morphology and particle size distribution of dibasic calcium phosphate dihydrate and dibasic calcium phosphate dihydrate SD.

excipient and its spray dried product, which are practically overlapped, indicating the inalterability of particle size after spray drying. Images obtained by scanning electron microscopy (Fig. 10a–d) also show that spray drying does not involve any alteration in particle morphology; crystals maintain their irregular shape with an aggregation tendency. As noted above, magnesium trisilicate hydrate behaves similarly to calcium carbonate, since its  $D_{v,50}$  is 5.59  $\mu\text{m}$  and 5.79  $\mu\text{m}$  for magnesium

trisilicate hydrate SD with a span factor of 1.69 and 1.65 respectively (Table 6). Curves in the graph, Fig. 11e, are practically symmetrical and overlap for particle size distribution. This confirms the numerical results obtained: spray drying process does not bring about any change in size and size distribution of particles. This aspect also extends to morphology of particles, due to this excipient and its spray dried analogue, particle shape remains unaltered after spray drying (Fig. 11a–d).

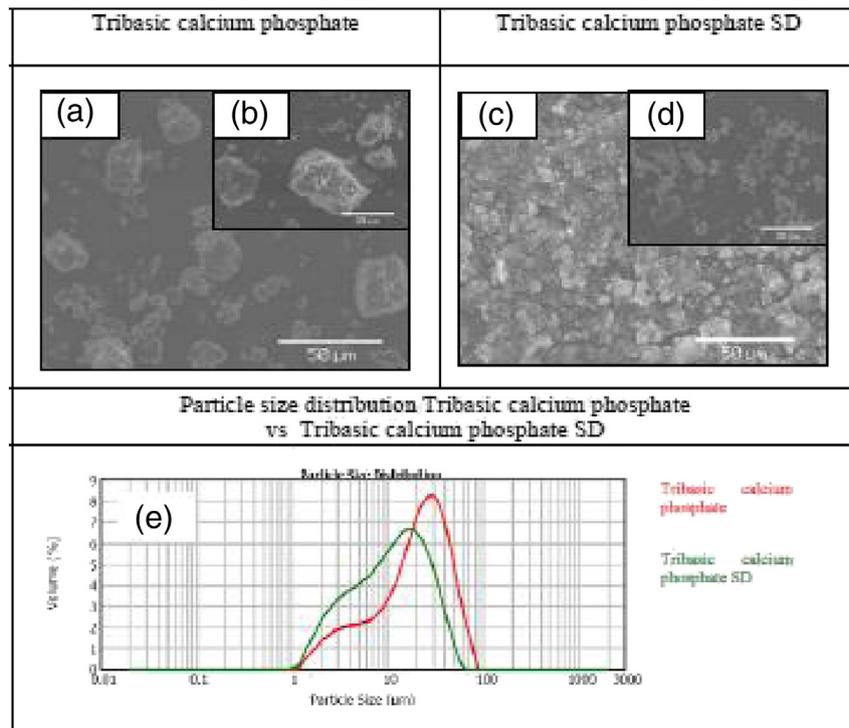


Fig. 9. Morphology and particle size distribution of tribasic calcium phosphate and tribasic calcium phosphate SD.

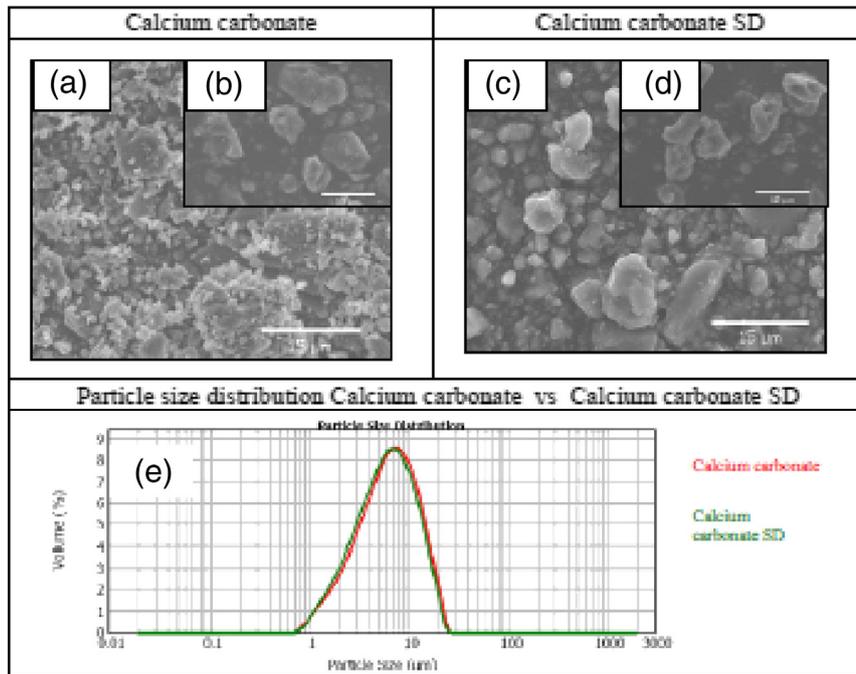


Fig. 10. Morphology and particle size distribution of calcium carbonate and calcium carbonate SD.

#### 4. Conclusions

The spray drying process can alter the characteristics of particle size distribution and particle morphology of solid substances and particularly, pharmaceutical excipients used in the preparation of tablets, which have been investigated in this study.

Excipients belonging to the group of excipients soluble in water show significant changes in size, size distribution and morphology of particles, after subjecting them to a process of pneumatic spray drying using a two fluid nozzle.

The greater or lesser solubility in water of the initial excipients can determine several characteristics of particles in the spray dried product.

The spray drying processes of suspensions, prepared from microcrystalline celluloses and cellulose powder, could not be carried out. This type of spray dryer, with the established conditions, does not permit the spray drying of these excipients.

We demonstrate that not only are the excipients that are soluble in water capable of modifying their characteristics in the particle level after pneumatic spray drying, using a two fluid nozzle; partially soluble

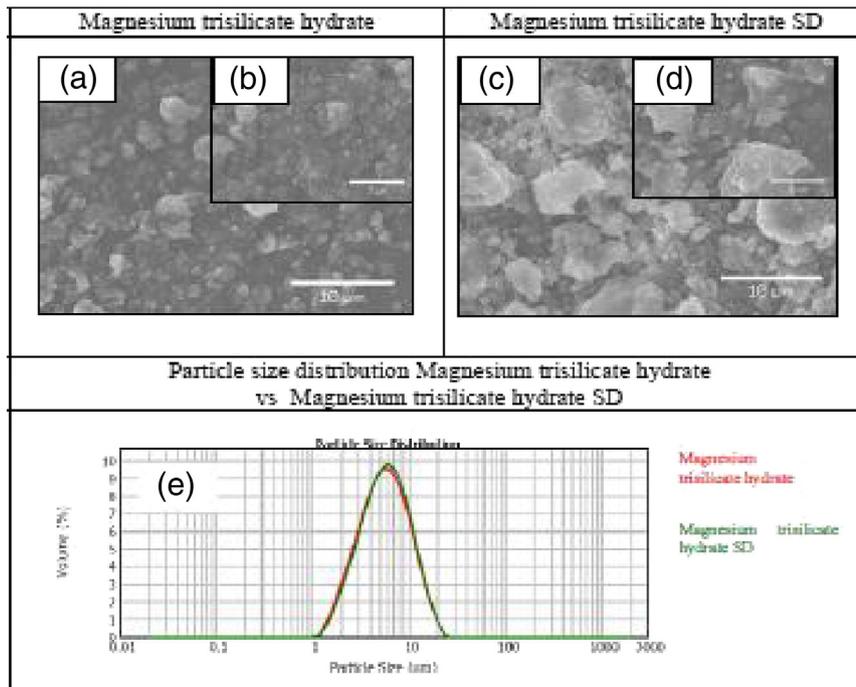


Fig. 11. Morphology and particle size distribution of magnesium trisilicate hydrate and magnesium trisilicate hydrate SD.

and practically insoluble excipients in water can also change in some of the characteristics studied in this investigation.

Generally, changes in some of the properties of particle level modify properties such as flowability, compressibility and cohesivity amongst others, pertaining to bulk level of solid state categorization.

## References

- [1] A. Paudel, Z.A. Worku, J. Meeus, S. Guns, G. Van den Mooter, Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations, *Int. J. Pharm.* 453 (1) (2013) 253–284.
- [2] K. Sollohub, K. Cal, Spray drying technique: II. Current applications in pharmaceutical technology, *J. Pharm. Sci.* 99 (2) (2010) 587–597.
- [3] A.B.D. Nandiyanto, K. Okuyama, Progress in developing spray-drying methods for the production of controlled morphology particles: from the nanometer to submicrometer size ranges, *Adv. Powder Technol.* 22 (1) (2011) 1–19.
- [4] D.E. Dobry, D.M. Settell, J.M. Baumann, R.J. Ray, L.J. Graham, R.A. Beyerinck, A model based-methodology for spray drying process development, *J. Pharm. Innov.* 4 (3) (2009) 133–142.
- [5] K. Masters, *Spray Drying Handbook*, fifth ed. Longman Scientific & Technical, New York, 1991.
- [6] E.M. Littringer, M.F. Noisternig, A. Mescher, H. Schroettner, P. Walzel, U.J. Griesser, N. A. Urbanetz, The morphology and various densities of spray dried mannitol, *Powder Technol.* 246 (2013) 193–200.
- [7] M.J. Donovan, H.D.C. Smyth, Influence of size and surface roughness of large lactose carrier particles in dry powder inhaler formulations, *Int. J. Pharm.* 402 (1–2) (2010) 1–9.
- [8] R. Guchardi, M. Frei, E. John, J.S. Kaerger, Dry powder inhaler delivery of amorphous drug nanoparticles: effects of the lactose carrier particle shape and size, *Powder Technol.* 233 (2013) 303–311.
- [9] K. Iida, Y. Inagaki, H. Todo, H. Okamoto, K. Danjo, H. Leuenberger, Effects of surface processing of lactose carrier particles on dry powder inhalation properties of salbutamol sulfate, *Chem. Pharm. Bull.* 52 (2004) 938–942.
- [10] K. Iida, H. Todo, H. Okamoto, K. Danjo, H. Leuenberger, Preparation of dry powder inhalation with lactose carrier particles surface-coated using a Wurster fluidized bed, *Chem. Pharm. Bull.* 53 (2005) 431–434.
- [11] G. Pilcer, N. Wauthoz, K. Amighi, Lactose characteristics and the generation of the aerosol, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (3) (2012) 233–256.
- [12] X.M. Zeng, G.P. Martin, C. Marriott, J. Pritchard, The influence of carrier morphology on drug delivery by dry powder inhalers, *Int. J. Pharm.* 200 (1) (2000) 93–106.
- [13] Q. Zhou, D.A.V. Morton, Drug–lactose binding aspects in adhesive mixtures: controlling performance in dry powder inhaler formulations by altering lactose carrier surfaces, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (3) (2012) 275–284.
- [14] K. Kho, K. Hadinoto, Dry powder inhaler delivery of amorphous drug nanoparticles: effects of the lactose carrier particle shape and size, *Powder Technol.* 233 (2013) 303–311.
- [15] S.G. Maas, G. Schaldach, E.M. Littringer, A. Mescher, U.J. Griesser, D.E. Braun, P.E. Walzel, N.A. Urbanetz, The impact of spray drying outlet temperature on the particle morphology of mannitol, *Powder Technol.* 213 (1–3) (2011) 27–35.
- [16] E.M. Littringer, R. Paus, A. Mescher, H. Schroettner, P. Walzel, N.A. Urbanetz, The morphology of spray dried mannitol particles – the vital importance of droplet size, *Powder Technol.* 239 (2013) 162–174.
- [17] O.N. Ógáin, J. Li, L. Tajber, O.J. Corrigan, A.M. Healy, Particle engineering of materials for oral inhalation by dry powder inhalers. I – Particles of sugar excipients (trehalose and raffinose) for protein delivery, *Int. J. Pharm.* 405 (1–2) (2011) 23–35.
- [18] Y.H. Liao, M.B. Brown, T. Nazir, A. Quader, G.P. Martin, Effects of sucrose and trehalose on the preservation of the native structure of spray-dried lysozyme, *Pharm. Res.* 19 (2002) 1847–1853.
- [19] E.M. Littringer, M.F. Noisternig, A. Mescher, H. Schroettner, P. Walzel, U.J. Griesser, N. A. Urbanetz, The morphology and various densities of spray dried mannitol, *Powder Technol.* 246 (2013) 193–200.
- [20] A. Katdare, M.V. Chaubal, *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*, Informa Healthcare, New York, 2006. 109–126.
- [21] Y. Gonnissen, E. Verhoeven, E. Peeters, J.P. Remon, C. Vervaeke, Coprocessing via spray drying as a formulation platform to improve the compactability of various drugs, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69 (1) (2008) 320–334.
- [22] J. Rojas, V. Kumar, Comparative evaluation of silicified microcrystalline cellulose II as a direct compression vehicle, *Int. J. Pharm.* 416 (1) (2011) 120–128.
- [23] European Pharmacopeia, 7th ed. Council of Europe, Strasbourg (France), 2013.
- [24] R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, seventh ed. The Pharmaceutical Press, London, 2012.
- [25] W.L. Hulse, R.T. Forbes, M.C. Bonner, M. Getrost, The characterization and comparison of spray-dried mannitol samples, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 35 (6) (2009) 712–718.
- [26] L. Bilancetti, D. Poncet, C. Loisel, S. Mazzitelli, C. Nastrozzi, A statistical approach to optimize the spray drying of starch particles: application to dry powder coating, *AAPS PharmSciTech* 11 (3) (2010) 1257–1267.
- [27] J.M. Suñé JM, M. Roig, R. Fuster, C. Hernández, R. Ruhí, E. García, M. Miñarro, P. Pérez, J.R. Ticó, Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM, *Cienc. Technol. Pharm.* 3 (2005) 125–136.
- [28] P. Pérez, J.M. Suñé, M. Miñarro, M. Roig, R. Fuster, E. García, C. Hernández, R. Ruhí, J. R. Ticó, A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 64 (2006) 351–359.
- [29] J.M. Suñé, P. Pérez, M. Miñarro, M. Roig, R. Fuster, C. Hernández, R. Ruhí, E. García, J. R. Ticó, Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69 (2008) 1029–1039.
- [30] J.M. Suñé, P. Pérez, M. Roig, R. Fuster, C. Hernández, R. Ruhí, E. García, M. Miñarro, J. R. Ticó, Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (IH) and relative humidity (%RH), *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 79 (2011) 464–472.
- [31] V. Limwong, N. Sutanthavibul, P. Kulvanich, Spherical composite particles of rice starch and microcrystalline cellulose: a new coprocessed excipient for direct compression, *AAPS PharmSciTech* 5 (2) (2004) Article 30.
- [32] R. Kolakovic, T. Laaksonen, L. Peltonen, A. Laukkanen, J. Hirvonen, Spray-dried nanofibrillar cellulose microparticles for sustained drug release, *Int. J. Pharm.* 430 (1–2) (2012) 47–55.
- [33] R. Kolakovic, L. Peltonen, T. Laaksonen, K. Putkisto, A. Laukkanen, J. Hirvonen, Spray-dried cellulose nanofibers as novel tablet excipient, *AAPS PharmSciTech* 12 (4) (2011).
- [34] Y. Peng, Spray-drying cellulose nanofibrils: effect drying process parameters on particle morphology and size distribution, *Wood Fiber Sci.* 44 (4) (2012) 1–14.
- [35] JRS Pharma GmbH & Co. KG, Vivapur® 101 and Vivapur® 102: Product Guide 2013, Available in: <http://www.jrspharma.de/Pharma/wEnglisch/index.shtml>.
- [36] FMC Biopolymer, Avicel® 101 and Avicel® 102: Product Guide 2013, Available in: <http://www.fmcbiopolymer.com/Default.aspx?alias=www.fmcbiopolymer.com/pharmaceutical>.
- [37] MingTai Chemical Co. Ltd., Comprecel® M101 and Comprecel® M102: Product Guide 2013, Available in: [http://www.mingtai.com/03\\_1.htm](http://www.mingtai.com/03_1.htm).
- [38] Blanver Farmoquímica Ltda., Microcel® MC101 y Microcel® MC102: Product Guide 2013, Available in: <http://www.blanver.com.br/farmaceuticos>.

**ANEXO II**



## INTRODUCCIÓN

La técnica de atomización o spray drying consiste en transformar una solución o suspensión en un producto sólido a partir de una única operación. Se fundamenta en cuatro pasos:

- 1.- Dispersión del líquido en pequeñas gotículas
- 2.- Puesta en contacto con una corriente de aire caliente
- 3.- Evaporación de la humedad de las gotas
- 4.- Partículas secas separadas del gas empleado



Los principales objetivos de esta técnica son:

- Reducción del volumen del producto resultante
- Correcta distribución del tamaño de partícula
- Gran superficie específica
- Facilidad de almacenamiento y manipulación
- Proporcionar estabilidad química o biológica

Estas características son de gran interés en la obtención de nuevos excipientes aptos para compresión directa.

Las condiciones empleadas durante el proceso de atomización, como la temperatura de entrada y salida del aire y la concentración de la solución o suspensión entre otras, son decisivas para la obtención del producto final, ya que podrán influir en una serie de parámetros críticos, como son el tamaño de partícula, la humedad o el rendimiento del proceso. El hecho de que la preparación a atomizar sea solución verdadera o dispersión podrá influir en los parámetros resultantes.

En el presente estudio se pretende realizar una comparación entre el tamaño de partícula y morfología, antes y después de atomizar mediante nebulización neumática de varios excipientes utilizados como diluyentes en el proceso de compresión. Para ello, se emplea agua como medio en la preparación a atomizar y se escogen como excipientes: manitol, como sustancia totalmente soluble en agua, almidón de maíz por ser parcialmente soluble en agua a temperatura ambiente (hinchamiento) y calcio fosfato dibásico dihidrato por ser prácticamente insoluble en agua.

## MATERIAL Y MÉTODOS

1.-Preparación de las muestras a atomizar (Büchi Mini Spray Dryer B-290), con condiciones de atomización previamente fijadas:

- Solución de manitol al 10 % (w/w)
- Dispersión de almidón de maíz al 25 % (w/w)
- Dispersión de calcio fosfato dibásico dihidrato al 30 % (w/w)

2.-Determinación del tamaño de partícula del excipiente atomizado y sin atomizar mediante difracción láser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments) expresado como  $d(0,5)$

3.-Observación de la morfología de las partículas atomizadas y sin atomizar de los excipientes mediante microscopía electrónica de barrido (Hitachi S-4100 FE-SEM)

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los tres análogos atomizados presentan un tamaño de partícula inferior que los mismos sin atomizar (Tabla 1). Especialmente es el caso del manitol, excipiente soluble en agua.

El manitol (Fig.1.a) presenta un perfil de distribución asimétrico, con mayor variabilidad de tamaño de partícula de la población y en general, un tamaño superior que su referente atomizado, en el que se observa un perfil de distribución de tamaño de partícula simétrico y una menor variabilidad de su población. En Fig. 2 (SEM) se comprueba la disminución del tamaño de partícula producida y el cambio en la morfología de la partícula del manitol antes y después de la atomización.

El almidón de maíz (Fig.2.b), presenta una distribución simétrica para las dos formas y una diferencia de tamaño de partícula medio poco significativa, aunque el atomizado presenta una variabilidad del tamaño de partícula de la población total menor que el no atomizado.

El calcio fosfato dibásico 2-Hdto. (Fig.2.c), presenta un perfil de distribución de tamaño asimétrico y su atomizado, simétrico. Se observa disminución del tamaño de partícula, aunque la variabilidad de la distribución del tamaño de partícula es similar.

Las fotografías obtenidas por SEM para el almidón de maíz y el calcio fosfato dibásico 2-Hdto. y sus atomizados no presentaron resultados significativos en cuanto a su morfología.

Producto	$d(0,5)$ ( $\mu\text{m}$ )
Manitol	87,659
Manitol atomizado	7,651
Almidón de maíz	19,000
Almidón de maíz atomizado	13,124
Calcio Fosfato dibásico 2-Hdto.	15,253
Calcio Fosfato dibásico 2-Hdto. atomizado	7,46

Tabla 1. Tamaño de partícula expresado como  $d(0,5)$  en micras de los excipientes estudiados y sus análogos atomizados.

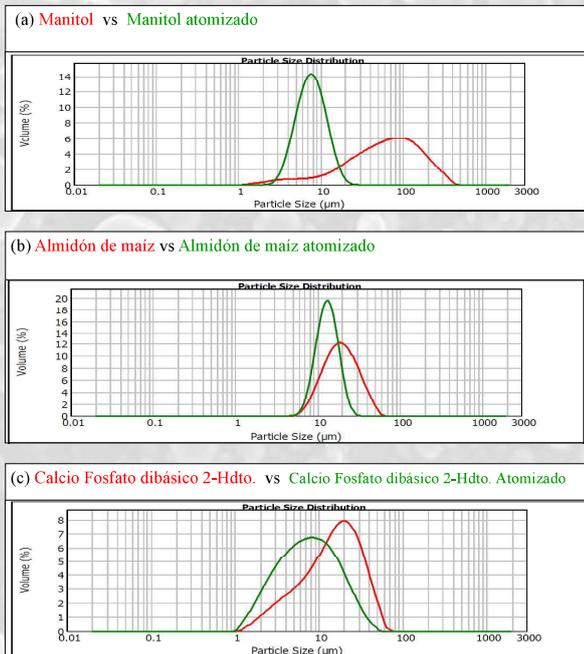


Figura 1. Perfiles de distribución de tamaño de partícula de los excipientes estudiados y de sus respectivos atomizados.

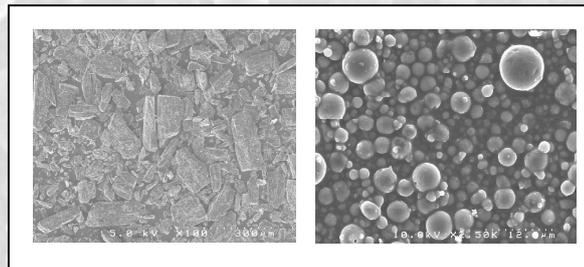


Figura 2. Imágenes obtenidas por SEM del manitol antes y después de atomizar.

## CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en este estudio, se cree conveniente el uso de manitol atomizado como posible excipiente para compresión directa.

El hecho de haber solubilizado totalmente el manitol en agua, ha variado significativamente el perfil de distribución de tamaño de partícula y su morfología después de haber sometido esta solución a un proceso de atomización bajo unas condiciones determinadas.

El proceso de atomización proporciona en todos los casos un menor tamaño de partícula y una menor variabilidad en este parámetro.

## Referencias Bibliográficas

- (1) L. Bilancetti et al. A Statistical Approach to Optimize the Spray Drying of Starch Particles: Application to Dry Powder Coating. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(3):1257-1267
- (2) W. L. Hulse et al. The characterization and comparison of spray-dried mannitol samples. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2009; 35(6): 712-718
- (3) R.C.Rowe et al. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed. London. The Pharmaceutical Press, 2009.
- (4) A. Paudel et al. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *International Journal of Pharmaceutics*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.015>



