

UNIVERSITAT DE BARCELONA  
Departament de Farmàcia  
Unitat de Farmàcia Galènica  
Barcelona

**UTILITZACIÓ D'UNA MÀQUINA DE  
COMPRIMIR EXCÈNTRICA INSTRUMENTADA  
PER A LA CARACTERITZACIÓ  
FARMACOTÈCNICA D'EXCIPIENTS PER A  
COMPRESSIÓ DIRECTA**

Memòria presentada per Anna Viscasillas Clerch per a  
optar al Grau de Llicenciatura en Farmàcia

Barcelona, març de 1998

Agreixo sincerament als meus directors:

El Dr. Claudi Faulí, catedràtic de Farmàcia Galènica i Biofarmàcia, que amb les seves paraules estimulants ha mantingut el meu ànim.

El Dr. Alfons del Pozo, professor titular de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, que des del començament fins al final d'aquesta memòria m'ha dirigit i ajudat amb eficàcia.

A la Dra. Beatriu Artalejo a qui he pogut consultar tots els meus dubtes, gràcies a la seva mestria i paciència.

Agreixo també:

A la Sra. Rosa Font Altaba, farmacèutica, que em va animar a iniciar aquesta memòria, i alhora ha fet possible que aquesta fos una realitat.

A l'empresa d'enginyeria mecànica CM4, per la seva col·laboració, orientació i consells que han estat decisius per la realització d'aquesta memòria.

Al Dr. Ramón Fontarnau, cap del servei de Microscopia Electrònica de la UB, pel seu ajut i consells en la realització de les fotografies.

Als amics i companys que m'han ajudat i recolzat durant la realització d'aquesta memòria.

**A la meva família,**

# ÍNDEX

## I. INTRODUCCIÓ

I.1.- Excipients per a compressió directa.....	2
I.1.1.- Breu introducció als comprimits.....	2
I.1.2.- Tècniques d'elaboració de comprimits.....	2
I.1.2.1.- Comparació de vies d'obtenció de comprimits.....	3
I.1.3.- Diluents per a compressió directa.....	5
I.1.3.1.- Introducció .....	5
I.1.3.2.- Classificació .....	6
I.1.3.2.1.- Cel·luloses .....	6
I.1.3.2.1.1.- Cel·luloses microcristal·lines .....	7
I.1.3.2.1.2.- Cel·luloses en pols.....	9
I.1.3.2.2.- Lactoses .....	10
I.1.3.2.2.1.- Lactosa "spray dried" .....	10
I.1.3.2.2.2.- $\alpha$ - lactosa monohidratada .....	11
I.1.3.2.2.3.- $\alpha$ -lactosa anhidra.....	12
I.1.3.2.2.4.- $\beta$ -lactosa anhidra .....	12
I.1.3.2.2.5.- Lactosa aglomerada .....	13
I.1.3.2.3.- Midó i derivats de midó .....	13
I.1.3.2.3.1.- Midó compressible.....	14
I.1.3.2.3.2.- Dextrats.....	15
I.1.3.2.3.3.- Dextrosa.....	16
I.1.3.2.3.4.- Maltodextrines .....	17
I.1.3.2.4.- Sacarosa.....	18
I.1.3.2.5.- Poliols.....	19
I.1.3.2.5.1.- Manitol .....	19
I.1.3.2.5.2.- Sorbitol.....	20
I.1.3.2.6.- Sals inorgàniques.....	21
I.1.3.2.6.1.- Fosfat dicàlcic.....	21
I.1.3.2.6.2.- Fosfat tricàlcic .....	22
I.1.3.2.6.3.- Sulfat càlcic hidratat.....	23
I.1.3.2.7.- Excipients multifuncionals .....	23
I.1.3.2.7.1.- Ludipress® .....	24

I.1.3.2.7.2.- Cellactose® .....	24
I.1.3.2.7.3.- Microcellac® .....	25
I.1.3.2.7.4.- Pharmatose® DCL 40 .....	26
I.2.-Procés de la compressió.....	27
I.2.1.- Física de la compressió .....	27
I.2.2.- Instrumentació de màquines de comprimir .....	31
I.2.3.- Influència de la velocitat de la màquina de comprimir .....	33

## II. PART EXPERIMENTAL

II.1.- Objectiu .....	44
II.2.- Materials.....	45
II.3.- Mètode .....	49
II.3.1.- Caracterització reològica i morfològica dels excipients per a compressió directa. ....	50
II.3.1.1.- Angle de repòs .....	50
II.3.1.2.- Velocitat de lliscament.....	54
II.3.1.3.- Assentament .....	56
II.3.1.4.- Granulometria .....	61
II.3.1.5.- Microscopia electrònica per rastreig.....	66
II.3.2.- Assaig de compressió .....	83
II.3.2.1.- Metodologia aplicada i resultats .....	83
II.3.2.1.1.- Lactoses .....	85
II.3.2.1.2.- Cel·luloses microcristal·lines.....	85
II.3.2.1.3.- Poliols .....	85
II.3.2.1.4.- Sal inorgànica .....	86
II.3.2.1.5.- Excipients multifuncionals .....	86
II.3.2.2.- Discussió.....	88
II.3.3.- Caracterització i assaigs farmacotècnics .....	102
II.3.3.1.- Uniformitat de pes .....	102
II.3.3.2.- Cotes .....	104
II.3.3.3.- Resistència a la ruptura.....	105
II.3.3.4.- Friabilitat .....	106
II.3.3.5.- Disgregació.....	108

II.3.3.6.- Índex de cohesió.....	109
II.4. Conclusions.....	112
III. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES .....	114

## **I. INTRODUCCIÓ**

## **I.1. EXCIPIENTS PER A COMPRESSIÓ DIRECTA**

### **I.1.1. BREU INTRODUCCIÓ ALS COMPRIMITS**

Les formes farmacèutiques d'administració oral, són sense cap mena de dubte les formes més utilitzades per a l'administració d'agents terapèutics actius, i d'entre elles les formes sòlides (comprimits, càpsules i pólvores) destaquen per ser les més comunes en les formulacions.

La primera referència històrica de formes similars a comprimits es troba en la literatura mèdica àrab. La droga era comprimida entre varetes de eben gravades i la força de compressió es realitzava amb un martell. Però no és fins al 1843 que William Brockedon dissenya la primera màquina de comprimir. Des d'aleshores la utilització dels comprimits com a forma farmacèutica ha augmentat ràpidament.

Els comprimits, convencionalment elaborats mitjançant la formulació i el tractament de substàncies polvoritzades, presenten certs avantatges respecte les altres formes farmacèutiques, d'aquí el seu ús generalitzat. Per la seva grandària, forma i caràcter compacte són còmodes, fàcils d'administrar i de portar i més econòmics que les restants formes orals. La seva dosificació és inequívoca i l'alliberació del principi actiu té lloc amb un alt grau de precisió (3,4).

### **I.1.2. TÈCNIQUES D'ELABORACIÓ DE COMPRIMITS**

Els comprimits s'elaboren per granulació o mescla de pólvores realitzades seguint les tècniques generals: granulació humida, granulació seca o compactació, i compressió directa.



D'aquestes, la més antiga és la clàssica granulació humida. De forma general fins als anys 50 la gran majoria de comprimits s'elaboraven mitjançant processos que requerien la granulació prèvia del pols abans de la compressió. A partir dels anys 60 es desenvolupà la tecnologia de la compressió directa gràcies als avantatges que oferia respecte la granulació. Això comportà el disseny de nous conceptes en maquinària de comprimir, així com el desenvolupament de nous i més versàtils excipients que posseïen el flux i la compressibilitat necessàries. En les tres últimes dècades, aquesta tecnologia s'ha convertit en una alternativa interessant per a la producció industrial (5). Així ho demostra l'estudi (6) realitzat l'any 1992 en 68 indústries farmacèutiques on la tècnica de compressió directa és elegida de forma majoritària per a la producció de comprimits.

#### **I.1.2.1 COMPARACIÓ DE VIES D'OBTENCIÓ DE COMPRIMITS**

El procés d'obtenció de comprimits per compressió directa (mescla i compactació) comporta una sèrie d'avantatges respecte la granulació humida, si bé s'ha de tenir en compte que les característiques dels excipients utilitzats són crítiques.

Des del punt de vista econòmic l'avantatge de la tècnica de compressió directa és intuïtiva: el nombre d'operacions requerides és menor (quadre núm. 1). En conseqüència, disminueix l'equipament, l'espai i el personal necessari, que comporta una reducció dels costos laborals, del temps de treball, i de l'energia consumida.

**Quadre núm 1. Comparació d'etapes**

<b>Granulació humida</b>	<b>Compressió directa</b>
1. Pesada	1. Pesada
2. Mesclat	2. Mesclat
3. Humectació	
4. Granulació	
5. Assecat	
6. Tamisat	
7. Addició de disgregant, lubricant	3. Addició de lubricant
8. Compressió	4. Compressió

Pel que fa a la qualitat dels comprimits el més significatiu és que amb la reducció d'etapes s'incrementa l'estabilitat dels principis actius que poden ser degradats per humitat i/o calor, factors inherents a la majoria d'etapes de la granulació humida.

Un altre avantatge, encara que poc reconegut de la compressió directa és l'optimització de la disgregació dels comprimits. Cada partícula de principi actiu s'allibera de la massa del comprimit i permet un més ràpid inici del procés de dissolució del principi actiu, contràriament al que ocorre en el procés de granulació, on les petites partícules de principi actiu s'uneixen per formar aglomerats majors disminuint així la superfície eficaç necessària per una ràpida dissolució (5, 7, 8, 9).

Pel que fa a la qualitat microbiològica del producte obtingut, en un estudi comparatiu entre ambdues tècniques(10), es confirma el fet que els comprimits resultants d'un procés de compressió directa (menor nombre d'operacions i manipulacions) presenten nivells de contaminació microbiana inferiors als obtinguts per granulació humida.

### **I.1.3. DILUIENTS PER A COMPRESSIÓ DIRECTA**

#### **I.1.3.1. INTRODUCCIÓ**

Els diluents són productes que s'incorporen en les formulacions per facilitar la compressió o per incrementar la grandària o el pes.

Són pocs els excipients que en el seu estat natural poden ser utilitzats en la compressió directa degut a la manca de les propietats necessàries. Així la majoria ha de modificar-se amb l'objectiu de millorar el seu flux i compressibilitat (5, 11).

En l'elecció dels diluents per compressió directa ha de tenir-se en compte tota una sèrie de factors que atenyen tant a les propietats intrínseques de les pólvores (grandària de partícula, forma, densitat aparent, i solubilitat) com a les característiques necessàries per la producció de formes compactes.

En aquesta memòria s'estudia i analitza l'evolució experimentada pels excipients de compressió directa.

Des d'un punt de vista cronològic els primers comprimits elaborats per compressió directa incloïen com excipient la lactosa "spray dried". Posteriorment van aparèixer en el mercat la cel·lulosa microcristalina, el fosfat dicàlcic dihidratat, el midó compressible, el sulfat càlcic dihidratat, el  $\gamma$ -sorbitol, el fosfat tricàlcic, etc.,

La majoria d'aquests productes són el resultat de diferents modificacions (cristal·lització, granulació o aglomeració, deshidratació, pregelatinització, etc.,) que es realitzen amb l'objectiu d'obtenir partícules amb la grandària i l'estructura adequades per aconseguir les característiques necessàries per un correcte comportament en la compressió directa (7).

Tot i aquestes modificacions, no hi ha cap excipient simple (monocomponent) que reuneixi les característiques idònies per aquest fi, motiu pel qual es va pensar en l'estudi de mescles d'excipients capaces de millorar substancialment les característiques de

cada component. En l'actualitat les mescles més comunament utilitzades són les constituïdes per cel·luloses i lactoses, degut respectivament a la compressibilitat i al bon flux que presenten.

Més recentment han fet aparició en el mercat els productes denominats "coprocessed products" (en la literatura anglosaxona), i que d'aquí en endavant denominarem excipients multifuncionals<sup>1</sup> dissenyats amb la tècnica coneguda com a enginyeria de partícula.

### **I.1.3.2 CLASSIFICACIÓ**

#### **I.1.3.2.1. CEL·LULOSES**

Des d'un punt de vista químic la cel·lulosa està formada per la repetició d'unitats de glucosa unides entre sí per enllaços  $\beta$  1-4 glucosídics. Els diferents tipus farmacèutics de cel·lulosa s'obtenen mitjançant processos químics, mecànics o d'una combinació d'ambdós.

La cel·lulosa, contràriament a altres sucres, és insoluble en aigua. La solubilitat del diluent pot tenir un paper important en la dissolució de la droga.

La cel·lulosa pura polvoritzada mecànicament i tractada a continuació amb àcid clorhídric dóna lloc a cel·lulosa en pols o cel·lulosa microcristalina (7).

---

<sup>1</sup> Denominació adoptada pel nostre grup de treball en el "Curso de Avances Tecnológicos en Comprimidos". Cours Superior de Formació Farmacèutica. Universitat de Barcelona 1997.

#### ***1.1.3.2.1.1. Cel·lulosa microcristal·lina***

La primera cel·lulosa que aparegué en l'àmbit farmacèutic fou en forma de volves i es va utilitzar en granulació humida degut a la poca fluïdesa i compressibilitat que presentava. No fou fins a la introducció de la cel·lulosa microcristal·lina Avicel<sup>®</sup>, a principis dels anys 60, quan la cel·lulosa adquirí importància en la tecnologia de la compressió directa. L'aïllament de les porcions cristal·lines de la cadena de fibres de cel·lulosa és sense dubte la modificació més important de la cel·lulosa ja que li proporciona la combinació de les funcions essencials per a la formulació mitjançant compressió directa.

Posteriorment han aparegut en el mercat altres marques. La més important és l'Emcocel<sup>®</sup> (Mendell). La diferència entre els diferents tipus de cel·luloses d'una mateixa marca són la grandària de la partícula i el seu contingut en humitat.

La cel·lulosa microcristal·lina és un dels diluents-aglutinants més utilitzats en compressió directa. Presenta excel·lents propietats com a tal, i pot actuar també com a disgregant i aglutinant. D'entre tots els diluents és el que presenta una millor compressibilitat (12), a més d'un alt potencial de dilució degut a la naturalesa microcristal·lina de les seves partícules. Fisiològicament és inerta, estable i compatible amb la majoria d'excipients i principis actius.

La cel·lulosa microcristal·lina per a la compressió directa es presenta en diferents tipus, cadascun d'ells amb propietats específiques. El més utilitzat i a la vegada producte original és l'Avicel<sup>®</sup> PH 101 però presenta un flux deficient. L'Avicel<sup>®</sup> PH 102 és una mescla d'aglomerat i partícules que li confereixen un millor flux, si bé aquest encara és moderat. Els comprimits que contenen Avicel<sup>®</sup> PH 101 tenen millors propietats mecàniques, mentre que els d'Avicel<sup>®</sup> PH 102 alliberen de forma més ràpida el principi actiu. Aquestes diferències s'atribueixen a les diferents estructures microporoses que presenten els comprimits (13). Avicel<sup>®</sup> PH 103 presenta un baix contingut en humitat, i per tant resulta apropiat per a la vehiculació de principis actius sensibles a la humitat. Per

la seva part Avicel® PH 105 és marcadament diferent als altres tres amb una grandària de partícula molt inferior. Cap dels quatre té un flux lliure i les diferències existents entre ells estan relacionades amb les respectives grandàries de partícula i continguts d'humitat (14, 15).

La posterior aparició de l'Avicel® PH 112 i de l'Avicel® PH 200 respon a la necessitat d'incrementar el flux amb una grandària de partícula de 200 µm i a la vegada mantenint-ne la compactibilitat. L'Avicel® PH 112 és igual a l'Avicel® PH 102 però amb una humitat inferior i per tant especialment dissenyat per a la vehiculació de principis actius sensibles a la humitat (14, 16) (fig. 1).

Material	Índex Hausner	Compactabilitat	Sensibilitat al lubricant	Uniformitat de pes	Disgregació
Avicel PH-105	--	+	+	--	--
Avicel PH-103	=	=	-	=	=
Avicel PH-102	=	=	-	+	=
Avicel PH-112	+	=	--	+	=
Avicel PH-200	--+	=	-	++	=

(+, ++: millor; =: no diferències significatives; -, --: pitjor)

Fig. 1. Avaluació de les propietats bàsiques i de compressió dels graus d'Avicel® PH en relació a l'Avicel® PH 101 (14).

Més recentment han aparegut en el mercat dos nous tipus: l'Avicel® PH 301 i l'Avicel® PH 302, comparables en quant a grandària de partícula i humitat relativa a Avicel® PH 101 i Avicel® PH 102. Presenten una major densitat que millora la fluïdesa i afavoreix el rendiment a nivell industrial així com, la dispersió de pes dels comprimits i la possible reducció de la grandària dels mateixos (17). Resulten d'elecció per a l'obtenció de comprimits més primers.

En la compressió de la cel·lulosa, les partícules són deformades de forma plàstica. La compactibilitat de la cel·lulosa microcristal·lina depèn de forma directament proporcional del contingut d'humitat. En canvi, la grandària de la partícula exerceix un efecte mínim.

El seu alt potencial de dilució s'atribueix a la baixa densitat aparent.

Degut al seu cost elevat, propietats de flux pobres i baixa densitat aparent, no s'utilitza normalment com diluient únic en compressió directa, sinó que generalment s'utilitza barrejat amb un altre diluient de millor flux i cost més econòmic (7).

Els Emcocel<sup>®</sup> 50 i 90, una altra família de les cel·luloses microcristal·lines existent en el mercat, aparegueren a mitjans dels anys 80. Diferenciades essencialment per la grandària de la partícula. Diversos estudis han demostrat que presenten propietats similars a les dels Avicels, pel que en freqüència són intercanviables (18, 19).

#### ***1.1.3.2.1.2. Cel·lulosa en pols***

La cel·lulosa en pols s'obté per desintegració mecànica de l' $\alpha$ -cel·lulosa.

En el mercat es troba sota el nom d'Elcema<sup>®</sup> (Degussà). N'existeixen també diferents tipus: en forma de pols (P50 i P100), en forma de fibra (F150), i en forma granular (G250 i G400). Una altra cel·lulosa en pols disponible és Solka Floc<sup>®</sup> (Brown Co, Berlín NH) (7). El flux de la forma en pols és pobre i el de la forma granular és l'únic que permet la seva utilització en compressió directa (5, 20).

La deformació durant la compressió també és de tipus plàstic encara que la seva compactibilitat és menor. Pel que fa a les seves propietats com a lubricant, aquestes són millors que les dels sucres, el que necessita una quantitat de lubricant inferior. Si bé la sensibilitat a aquest depèn en gran manera de la grandària i de la forma de la partícula (7).

### **1.1.3.2.2. LACTOSES**

La lactosa és un disacàrid natural químicament format per una molècula de galactosa i una molècula de glucosa. Existeixen dues formes isòmeres,  $\alpha$ -lactosa (anhidra o monohidratada) i  $\beta$ -lactosa (sols en forma anhidra), cristal·lines o amorfes, amb molt diferents propietats de compactació.

#### **1.1.3.2.2.1. Lactosa "spray dried"**

La lactosa "spray dried" fou el primer producte elaborat de forma essencial per a la tècnica de compressió directa, ja que era el primer que posseïa la fluïdesa i la compressibilitat necessàries per aconseguir formes compactes, a més de ser relativament inert, abundant i de baix cost. Actualment segueix essent un dels més utilitzats. Aparegué a principis dels anys 60 i tot i alguns problemes (decoloració, efectes d'emmagatzematge i variacions de lot a lot), va revolucionar la tecnologia de la compressió directa (21).

Per a la seva obtenció, primer es col·loca en una solució aquosa per eliminar-ne les impureses, posteriorment es deixa que cristal·litzi parcialment. Inicialment la lactosa "spray dried" estava constituïda per una mescla de cristalls grans de  $\alpha$ -lactosa monohidratada i agregats esfèrics de petits cristalls obtinguts per cristal·lització parcial. Aquesta estructura li conferia un adequat flux, dels millors d'entre tots els diluents, si bé la compressibilitat no era massa correcta. Les comercialitzades actualment estan integrades majoritàriament per partícules esfèriques que contenen microcristalls de  $\alpha$ -lactosa monohidratada unides entre sí per lactosa amorfa. Degut al percentatge de lactosa amorfa es millora la compressibilitat, i es manté el flux. El seu contingut en humitat és d'un 5% (7, 20, 22).



En el mercat es troba sota el nom de Lactosa Fast-Flo<sup>®</sup>, Pharnatose<sup>®</sup> (DMV); Zeparox<sup>®</sup> (Latochem). Les propietats aglutinants són correctes, si bé poden existir diferències entre els diferents productes disponibles.

S'han realitzat estudis (23, 24) per millorar la compressibilitat variant la grandària de la partícula i s'ha observat que una disminució d'aquesta provoca una millor compactibilitat.

El procés de consolidació d'aquesta lactosa és mitjançant fragmentació.

Degut a que  $\alpha$ -lactosa monohidratada posseeix unes deficientes propietats aglutinants, la part amorfa de l'excipient és de fet la responsable de l'increment de la compactibilitat(7).

#### ***1.1.3.2.2. $\alpha$ -lactosa monohidratada***

La lactosa és un dels excipients més utilitzats en la formulació dels comprimits, i d'entre totes les formes existents de lactosa,  $\alpha$ -lactosa monohidratada és la més comú, utilitzant-se en forma polvoritzada preparada per granulació humida.

Les característiques reològiques referides en la literatura són contradictòries. D'una banda se li atribueixen deficientes propietats de flux (25), i per l'altra, de l'ampli marge de grandària de malla (des de 45/50 fins 325 mesh), existent en el mercat, és la de qualitat 100 mesh la majoritàriament utilitzada, degut al seu millor flux; encara que les seves propietats aglutinants són inferiors si es compara amb altres formes de lactosa comercialitzades, com lactosa "spray dried" o lactosa anhidra (7).

La resistència a la ruptura dels comprimits augmenta quan disminueix la grandària de partícula.

Actualment, l' $\alpha$ -lactosa monohidratada forma part d'alguns dels excipients multifuncionals apareguts aquests darrers anys com són Ludipress<sup>®</sup> i Cellactose<sup>®</sup>.

#### ***1.1.3.2.2.3. $\alpha$ -lactosa anhidra***

La capacitat aglutinant de l' $\alpha$ -lactosa monohidratada s'incrementa amb la deshidratació dels cristalls que en conseqüència passen de forma hidratada a forma anhidra. La forma anhidra es troba en el mercat com Pharmatose<sup>®</sup> DCL 30(DMV). Tot i l'excel·lent flux i propietats aglutinants que presenta no s'utilitza gaire degut a la lenta disgregació que presenta com excipient principal (7).

#### ***1.1.3.2.2.4. $\beta$ -lactosa anhidra.***

Aquesta forma de lactosa especialment dissenyada per a la compressió directa consisteix en un aglomerat extremadament fi de cristalls. Els productes comercials Pharmatose DCL<sup>®</sup> 21 (DMV) i Anhydrous DT Lactosa<sup>®</sup> (Sheffield Chemicals) contenen de l'ordre d'un 80% de  $\beta$ -lactosa anhidra, la resta és  $\alpha$ -lactosa anhidra.

Presenta un flux irregular, probablement degut a la diferent distribució de la grandària de la partícula.

Pel que fa a la compactació atribuïda a l'estructura de les partícules, aquesta és excel·lent. El seu comportament enfront la força aplicada és per fragmentació. La presència de lubricants afecta mínimament a aquesta propietat. Un estudi realitzat amb sis productes basats en lactosa (26), mostra com la  $\beta$ -lactosa és la que presenta millor compactació.

El temps de disgregació dels comprimits és perllongat degut a la presència de  $\alpha$ -lactosa anhidra, però es pot millorar amb l'addició de disgregants del tipus de la povidona. És un producte no higroscòpic i degut al seu baix contingut en humitat resulta d'interès per a la compressió de principis actius sensibles a la humitat (7, 22).

#### ***1.1.3.2.2.5. Lactosa aglomerada***

La granulació de l' $\alpha$ -lactosa monohidratada (granulació seca en llit fluid) comporta una millora de les seves propietats aglutinants. Aquests productes comercialment coneguts com *Tabletose*<sup>®</sup> (Meggle), *Pharmatose*<sup>®</sup> DCL 15 (DMV) i *Dilactose*<sup>®</sup> (Freund) estan pràcticament integrats per cristalls agregats d' $\alpha$ -lactosa monohidratada.

Les propietats de flux són adequades encara que estan influenciades negativament per la polidispersió de la grandària de la seva partícula (7).

En estudis realitzats amb diferents granulats obtinguts a partir d' $\alpha$ -lactosa monohidratada i  $\beta$ -lactosa s'observa que la compactibilitat depèn de la densitat aparent i del tipus de lactosa utilitzat. El comportament predominant en la compressió d'aquest tipus de lactosa és el de fragmentació (27).

Les propietats aglutinants són intermèdies, entre les de la lactosa "spray dried" o  $\beta$ -lactosa anhidra i  $\alpha$ -lactosa monohidratada (7).

#### ***1.1.3.2.3.. MIDÓ I DERIVATS DEL MIDÓ***

El midó està constituït químicament per dos polisacàrids: amilosa i amilopectina, ambdós amb la glucosa com a base.

El midó, així com els seus derivats, és un dels excipients més utilitzats en els comprimits. Però no en el seu estat natural degut a la falta de compressibilitat i fluïdesa, dues propietats necessàries per a l'obtenció de bons comprimits.

La compactibilitat dels midons depèn de la humitat relativa de l'atmosfera i de la humitat d'equilibri.

Amb l'objectiu de millorar les seves propietats per a la compressió directa, els midons es modifiquen físicament de diferent formes: per granulació, o bé, per processos de pregelatinització.

#### ***1.1.3.2.3.1. Midó compressible***

La pregelatinització proporciona un midó que s'ha produït per ruptura química o mecànica d'una part o la totalitat dels grànuls en presència d'aigua i del seu posterior assecat. En el mercat existeix l'STARCH® 1500 (Colorcon) que presenta propietats de disgregació millors que el midó natural sense disminuir la fluïdesa i compressibilitat del conjunt de la fórmula, encara que el seu flux és menor respecte a d'altres excipients de compressió directa( 5, 7, 20).

Posteriorment s'introduí en el mercat el midó d'arròs modificat, comercialment conegut com Primotab® (Erawan Pharmaceutical Research and Laboratory Co, Ltd.) que presenta millor flux que l'STARCH® 1500 a l'igual que unes excel·lents propietats aglutinants, degudes al format fi de la seva partícula respecte al d'altres midons. Encara que la seva compactibilitat continua depenent del contingut d'humitat, igual que per als altres midons naturals. El Primotab® presenta excel·lent flux i correctes propietats aglutinants. Així mateix presenta també propietats lubricants que permeten ens els comprimits amb una formulació amb un alt percentatge de midó d'arròs modificat els nivells d'estearat magnèsic siguin inferiors al 0.5%. La pressió de ruptura disminueix amb el temps encara que de forma menys acusada que en el cas del midó pregelatinitzat (28) (fig. 2).

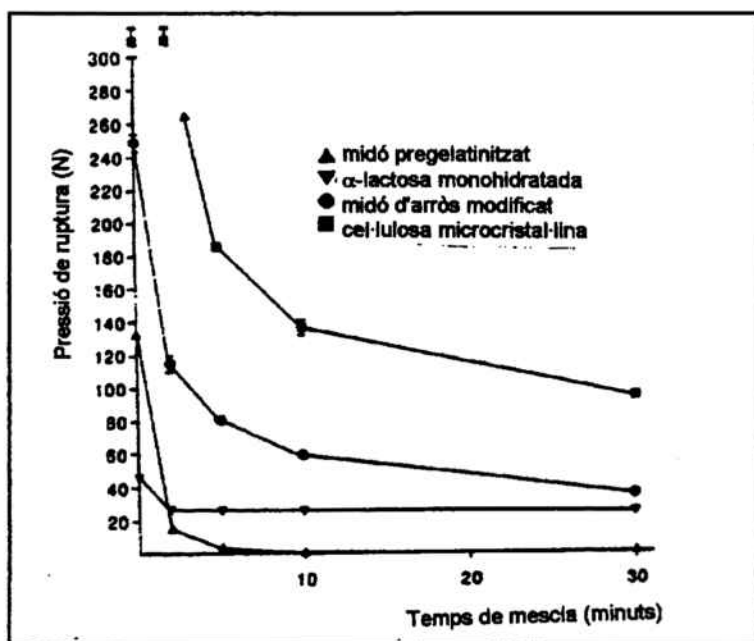


Fig.2. Pressió de ruptura de comprimits amb diferents excipients en funció del temps de mescla amb 0,5% d'estearat magnèsic (28)

Un altre midó d'arròs modificat, és el Sepistab<sup>®</sup> (Seppic Co. Paris, France), que respecte l'STARCH<sup>®</sup> 1500 millora les propietats de disgregació.

#### 1.1.3.2.3.2. Dextrats

El resultat de la hidròlisi enzimàtica controlada del midó és el dextrat. Aquest pot ser anhidra o hidratat.

Un exemple d'aquest tipus de productes és l'Emdex<sup>®</sup> (Mendell), constituït per una dextrosa cristal·litzada en forma hidratada o anhidra, obtinguda per "spray drying". A més de la dextrosa inclou també la maltosa i una mescla de polímers de glucosa.

En ésser integrat per esferes poroses presenta excel·lents propietats de flux, similars a les del fosfat dibàsic dihidratat, i superiors a les de la cel·lulosa microcristalina (Avicel<sup>®</sup> PH 102) i a l'STARCH 1500<sup>®</sup> (29). El perfil de compactació mostra les seves propietats

com diluient, així com una variació mínima d'aquest perfil quan se li addiciona lubricant (8) (fig. 3).

Grandària (µ)	Emdex®		Emcompress®		Avicel®		Starch®	
	F	RA	F	RA	F	RA	F	RA
+200	29.7	38.3	39.5	39.9	12.2	38.7	-	-
+150	34.7	41.4	45.9	39.1	14.4	37.5	20.4	40.3
+100	33.9	43.9	40.0	39.2	11.2	39.3	40.6	40.3
+25	6.3	47.7	34.6	40.5	5.0	44.5	-	41.0
-25	-	-	-	-	-	55.4	-	48.7

Fig. 3. Influència de la grandària de partícula en el flux(F) (g/s) i angle de repòs (RA) (°) d'excipients per a compressió directa (29).

Quan els comprimits d'Emdex® entren en contacte amb l'aigua, degut a l'alta solubilitat de la dextrosa i dels altres sucres, es dissolen abans de disgregar-se. La gran superfície de les partícules, així com la presència de polisacàrids fan que l'Emdex® sigui un producte bastant higroscòpic, paràmetre a tenir en compte per a la seva correcta conservació.

Els comprimits elaborats amb Emdex® com diluient per a compressió directa es caracteritzen per experimentar un significatiu augment de la pressió de ruptura en les primeres hores després de la compressió, si bé aquest fet no afecta a la dissolució (20, 22).

#### **1.1.3.2.3.3. Dextrosa**

La dextrosa o D-glucosa és un monosacàrid producte de la hidròlisi del midó. Existeixen dos formes: l'anhidra i la monohidratada.

La forma anhidra no presenta propietats adequades per a l'obtenció de comprimits correctes. Només la mescla 1:1 de forma anhidra i monohidratada en presència d'estearat magnèsic pot ser utilitzada en compressió.

La humitat afecta de manera diferent a les dues formes ja que el mecanisme de retenció de l'aigua és diferent (7).

#### **1.1.3.2.3.4. Maltodextrines**

Les maltodextrines són carbohidrats constituïts per polímers de glucosa solubles en aigua obtinguts per reacció del midó amb àcids i/o enzims.

La seva aparició en el mercat farmacèutic respon a la necessitat de nous materials aptes per a la compressió directa.

Existeixen diferents tipus de maltodextrines obtingudes físicament per mètodes d'"spray drying" (Maltrin M 510<sup>®</sup>(Grain Processing Co), granulats en lliç fluid (Maltrin M 500<sup>®</sup>(Grain Processing Co), Malta\* Gran TG<sup>®</sup>(Zumbro/IFP Inc)), o bé per compactació per corrons (Experimental Maltodextrin<sup>®</sup> (Mendell)).

En la compressió, la maltodextrina compactada és la que més es fragmenta, mentre que les demés exhibeixen un comportament de deformació més plàstic/elàstic.

El temps de disgregació de les maltodextrines és generalment llarg en totes elles, essent superior a altres diluents com Emdex<sup>®</sup> i Lactosa Fast Flo<sup>®</sup> (Foremost Foods Co). La quantitat de lubricant juga un paper important i significatiu en els valors de dissolució del principi actiu del comprimit (30, 31, 32) (fig. 4).

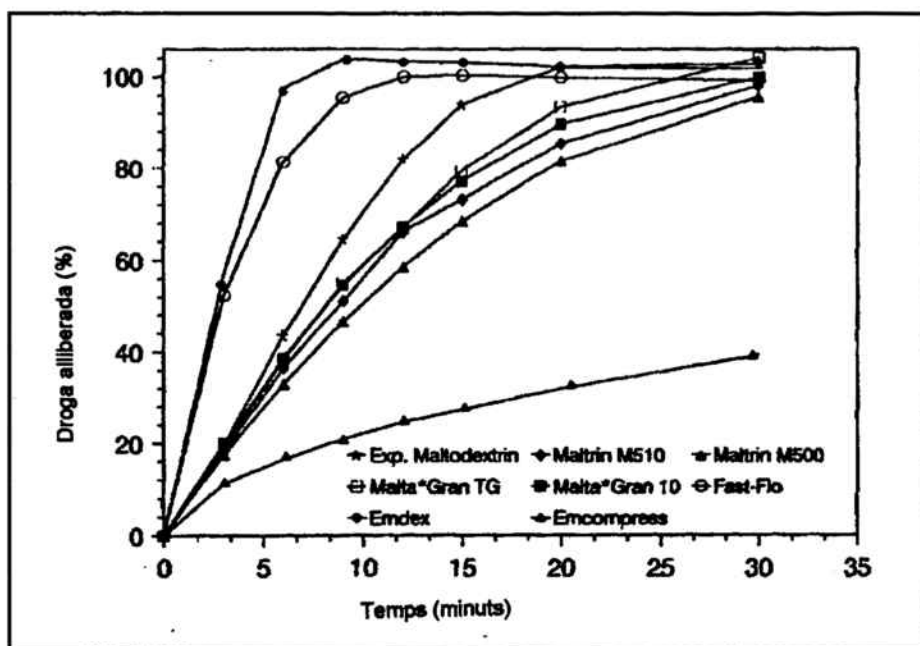


Fig. 4. Perfils d'alliberació inicial de Propranol HCl en comprimits elaborats a 150 MPa de pressió (30)

#### 1.1.3.2.4. SACAROSA

La sacarosa és un disacàrid compost per D-glucosa i D-fructosa.

Les adequades propietats de fluïdesa que proporcionen els cristalls de sacarosa el farien apte per a la compressió directa, sinó fos perquè presenten una compactibilitat molt deficient; d'aquí que normalment s'utilitzin les formes modificades conegudes com sucres compressibles, aptes per a la compressió directa. Sota aquesta denominació existeixen en el mercat sacaroses que contenen midó, maltodextrines o sucre invertit (7).

Amb sucre existeixen en el mercat entre altres NuTab® (Ingredient Technology) i Destab® (Desmo Chemical Corp) que químicament es diferencien per la presència de lubricant en el primer. Es poden obtenir bons comprimits tenint en compte la distribució de la grandària de la partícula. Aquesta distribució pot portar problemes en mescles amb altres diluents o drogues. Respecte a altres sacaroses i lactoses presenta problemes d'estabilitat de color (20).



Dipac® (Amstar) és una sacarosa que conté dextrines modificades. Està formada per centenars de cristalls de sacarosa units per dextrines que li confereix unes bones propietats de flux. La seva compressibilitat depèn de la concentració d'humitat.

Un altre excipient és Comprima® (Suiker Unie), s'obté per aglomeració en llit fluid. N'existeixen dos tipus, un que a més de la sacarosa conté midó i l'altre que conté dextrosa.

D'entre tots, el que presenta una millor compressibilitat és Destab®. NuTab® i Dipac® tenen perfils de compactació diferents. La compressibilitat de Comprima® és també bona però depèn del contingut d'humitat (22).

S'utilitzen normalment per a l'obtenció de pastilles, i comprimits masticables. Degut a la seva alta solubilitat en el test de disgregació o dissolució no es disgreguen sinó que es dissolen (7).

#### ***1.1.3.2.5. POLIOLS***

##### ***1.3.2.5.1. Manitol***

El manitol és un polímer del sorbitol. Respecte a aquest últim és menys higroscòpic, però el seu cost és més elevat.

El manitol presenta moderades propietats aglutinants i de fluïdesa, que fan necessària la seva modificació per a la utilització en tecnologia d'elaboració de comprimits per compressió directa. Existeixen en el mercat manitols modificats amb excel·lents propietats de flux i compressió.

D'entre les quatre formes polimòrfiques existents, l' $\alpha$  és la que presenta una millor compactibilitat.

Es troba també en el mercat formes de manitol granular amb excel·lents propietats de compressió i flux (p.ex: Pearlitol® (Roquette)) (5, 7, 20).

#### **1.1.3.2.5.2. Sorbitol**

Químicament el sorbitol és l'estructura oberta de la glucosa. El sorbitol és higroscòpic a humitats relatives, al voltant d'un 65%, i presenta una solubilitat aquosa elevada mentre que el manitol no és higroscòpic i la seva solubilitat és menor.

El sorbitol és un dels diluents més complexes d'entre tots els de compressió directa.

Existeixen quatre formes cristal·lines polimòrfiques  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\sigma$ , i una forma amòrfica. La forma  $\gamma$  és la més estable i a la vegada la que presenta unes millors propietats de compactació, tot i que aquestes depenen de l'estructura de la partícula obtinguda en el procés de producció. El procés de consolidació es caracteritza per produir-se de forma majoritària per deformació plàstica. Els temps de disgregació i de dissolució dels comprimits són elevats.

Per refrigeració de la fusió dels cristalls de sorbitol s'obté  $\gamma$ -sorbitol: Neosorb DC® (Roquette). Comercialment es presenta en diferents grandàries de partícula. Un altre  $\gamma$ -sorbitol existent en el mercat és l'obtingut mitjançant "spray drying": Sorbitol Instant® (Merck). Es diferencien en què el primer està integrat per partícules grans, quasi esfèriques i amb una superfície llisa, mentre que el segon està constituït per aglomerats amb un nivell d'empaquetament molt dèbil.

Com a conseqüència d'aquesta diferent estructura presenten propietats de compressió també diferents (5, 7, 20).

El sorbitol sovint és utilitzat com a únic ingredient en comprimits exempts de sucre i com a vehicle en comprimits masticables i pastilles.

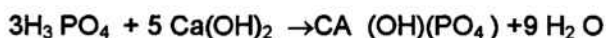
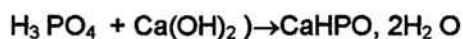
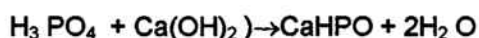
La utilització del sorbitol en la formulació dels comprimits està limitada per la seva higroscopicitat.

### **1.1.3.2.6. SALS INORGÀNIQUES**

Els fosfats càlcics, preferentment el fosfat dibàsic, anhidre o hidratat, i el fosfat tricàlcic, han adquirit al llarg del temps importància en les formulacions farmacèutiques degut a l'alt contingut en calci, a les bones característiques de flux i compressibilitat i al seu baix cost econòmic (33).

#### **1.1.3.2.6.1. Fosfat dicàlcic**

El fosfat dicàlcic dihidratat ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), és la sal inorgànica més utilitzada com diluïent en compressió directa. La seva síntesis té lloc a través d'un procediment complicat utilitzant àcid fosfòric i hidròxid de calci. L'estequiometria global és la següent



Comercialment es troben, entre altres, Emcompress<sup>®</sup> (Mendell), DiTab<sup>®</sup> (Stauffer, Rhône-Poulenc), Dicalfos<sup>®</sup> (Budenheim) i CalStar<sup>®</sup> (FMC). Son relativament econòmics i presenten un alt grau d'estabilitat física i química.

DiTab<sup>®</sup> és un fosfat no molt.

L'Emcompress<sup>®</sup> és la única forma de fosfat en la qual es controla la distribució de la grandària de la partícula per assegurar el flux.

El fosfat dicàlcic dihidratat no és higroscòpic, fins i tot en presència d'humitat relativa superior al 80%. És estable a temperatura ambient, encara que perd petites quantitats d'humitat quan s'exposa a temperatures elevades (40-60°C). Aquest problema pot evitar-se utilitzant fosfat anhidre. Presenta correctes propietats de flux (no necessita

lliscants). Presenta una compressibilitat intermèdia, inferior a cel·luloses microcristal·lines i a les d'alguns sucres, però superior a les de les lactoses "spray dried" i midons. Durant la compressió experimenta una considerable fragmentació amb formació de superfícies llises. Comprimits en absència de lubricant presenten dificultats en l'ejecció a nivell de matriu.

Els comprimits de fosfat dicàlcic en contacte amb l'aigua disgreguen ràpidament degut a la naturalesa hidrofílica del diluïent i a la seva elevada porositat.

Els comprimits elaborats amb fosfat dicàlcic dihidratat poden presentar durant el seu envelliment canvis desfavorables en les propietats (resistència al trencament, disgregació i temps de dissolució del principi actiu).

Emcompress<sup>®</sup> millora les seves característiques quan s'utilitza combinat amb cel·luloses microcristal·lines o midons (5, 7, 20, 34).

Existeix en el mercat un altre fosfat: el fosfat dicàlcic anhidre: anhidro Emcompress<sup>®</sup>, Dicafos<sup>®</sup> A, Dicafos<sup>®</sup> AN i Atab<sup>®</sup>. La majoria d'ells presenten un lleuger increment en la compactibilitat respecte al fosfat dihidratat.

Les propietats reològiques de A- i D-Tab<sup>®</sup> són millors que les de l'Emcompress<sup>®</sup> (35).

#### ***1.3.2.6.2. Fosfat tricàlcic***

Tritab<sup>®</sup> (Stauffer, Rhône-Phoulenc), Tri-Compress<sup>®</sup> (Mendell), i Tricafos S<sup>®</sup> (Budenheim) corresponen a un altre tipus de fosfat càlcic utilitzat en la compressió directa: fosfat tricàlcic. Contenen una càrrega elevada de Ca el que els fa d'elecció en comprimits de vitamines.

Presenten una compressió i solubilitat menor que el fosfat dicàlcic dihidratat. Pel que fa als lubricants aquests afecten en gran manera a la seva compactabilitat.

Presenta alguns inconvenients com l'elevada adhesió a la matriu i als punxons durant la compressió, la sensibilitat dels comprimits sotmesos a humitats extremes que repercuteixen en la resistència a la ruptura, el temps de disgregació i la dissolució (7, 20).

#### ***1.1.3.2.6.3. Sulfat càlcic hidratat***

És una altra de les sals inorgàniques utilitzada en la compressió directa, encara que de forma minoritària

#### ***1.1.3.2.7. EXCIPIENTS MULTIFUNCIONALS***

L'objectiu d'emprar mescles físiques d'excipients per a l'obtenció d'un producte apte per a la compressió directa és el d'aprofitar els avantatges que presenta cada component per separat i intentar superar al mateix temps les deficiències del mateix (7).

Amb la mirada posada en el futur, el desenvolupament previst en l'elaboració i en els equipaments per tal d'incrementar els valors de producció, sobrepassaran sens dubte el límits pràctics dels diluents existents avui en dia (36). Cap dels utilitzats actualment per a la compressió directa reuneixen la totalitat de les característiques necessàries; n'hi ha que presenten un millor flux, altres un millor perfil de pressió-resistència a la ruptura, etc. (37). Aquesta problemàtica provocà l'aparició dels excipients multifuncionals (coneguts en la literatura anglosaxona com "coprocessed products"), productes granulats constituïts per mescles de diferents components, elaborats a partir de diferents tècniques de granulació.

#### ***1.1.3.2.7.1. Ludipress® (BASF)***

És un producte format per la combinació de  $\alpha$ -lactosa monohidratada, polivinilpirrolidona i crospovidona, és a dir, conté un diluent, un aglutinant i un disgregant que incrementen la compactibilitat i al mateix temps li proporcionen una certa activitat d'inflament (7).

Els estudis comparatius de Ludipress® amb altres excipients de compressió directa posen de manifest alguns dels avantatges tecnològics més significatius del producte. Presenta propietats de flux excel·lents i superiors a excipients com Cellactose®, Avicel® PH 200 i Avicel PH 101, si bé la compactibilitat és del mateix ordre. Pel que fa a la disgregació, Ludipress® presenta una posició intermèdia entre Avicel® i Cellactose® (38, 39). La resistència a la ruptura dels comprimits es manté amb el temps i la variació del pes és menor que en altres excipients (40).

#### ***1.1.3.2.7.2. Cellactose® (Meggler)***

Cellactose® és un excipient multifuncional constituït per un 75% de  $\alpha$ -lactosa monohidratada i un 25% de cel·lulosa en pols.

La regular forma de la partícula i una favorable distribució de la grandària de la mateixa li confereixen una excel·lent fluïdesa. Les propietats de flux i compressibilitat de Cellactose® són superiors a les que presenten altres excipients basats en lactosa com Tabletose®, Lactosa Fast Flo® i Lactosa anhidra.

Cellactose® presenta així mateix un menor temps de disgregació que la Lactosa Fast Flo® degut a la presència de fibres de cel·lulosa en les seves partícules (41).

La independència de la velocitat de compressió, i les bones característiques de resistència són atribuïbles a l'efecte sinèrgic de consolidació o fragmentació de la lactosa acoblat a la deformació plàstica concomitant de la cel·lulosa (7, 42, 43) (fig. 5).

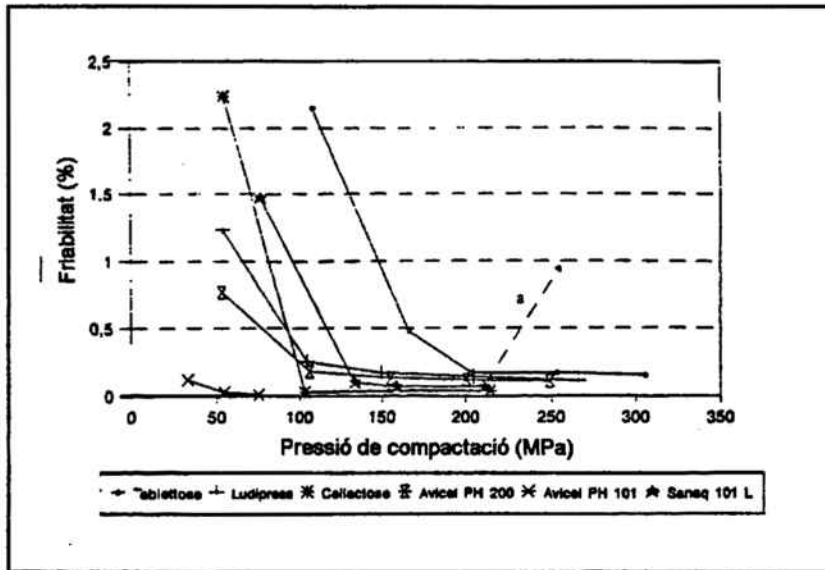


Fig. 5: Friabilitat de comprimits placebo de varis excipients de compressió directa en relació a la força de compactació (38).

#### 1.1.3.2.7.3. Microcellac® (Meggie)

Apareix també amb l'objectiu de proporcionar efectes sinèrgics positius eliminant al mateix temps les característiques adverses.

Microcellac® està constituït per un 75% de lactosa monohidratada i un 25% de cel·lulosa microcristal·lina.

Per que fa a la fluïdesa, Microcellac® presenta millors propietats que les mescles convencionals de lactosa amb Avicel®. En relació a la compactibilitat, aquesta és superior a la de la Lactosa Fast Flo® i a la de la cel·lulosa microcristal·lina (fig 6). La resistència al trencament que s'aconsegueix amb aquest excipient permet una substancial reducció de la força de compressió (44).

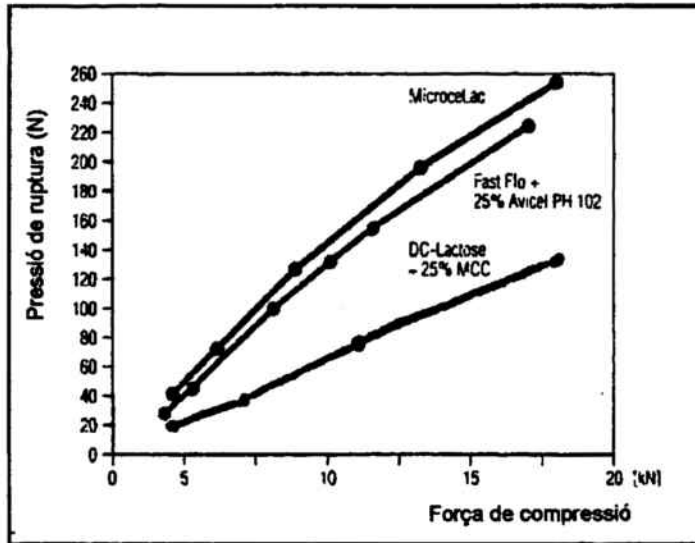


Fig. 6. Compactabilitat (44)

#### 1.1.3.2.7.4. Pharmatose DCL 40

Producte constituït per un 95% de  $\beta$ -lactosa anhidra i un 5% de lactitol anhidre. Presenta un excel·lent flux degut a la distribució de la grandària de partícula. Comparada amb altres lactoses presenta unes propietats aglutinants adequades (7).



## **I.2. PROCÉS DE LA COMPRESSIÓ**

El procés de la compressió es pot definir com el procés pel qual un material en forma de pólvora o bé granulat, mitjançant compactació i consolidació, dóna lloc a una forma ferma i sòlida denominada comprimit (45).

Des d'un altre punt de vista la compressió es pot definir com la transformació de l'energia desenvolupada per la màquina de comprimir en energia acumulada en el comprimit i aquesta provoca i manté unes forces d'unió entre les diferents partícules que confereixen als comprimits unes característiques específiques (46, 47).

### **I.2.1. FÍSICA DE LA COMPRESSIÓ**

En un cicle de producció d'una màquina de comprimir excèntrica les partícules passen per les següents etapes (48, 49):

1. Alimentació. El punxó inferior se situa en el seu punt més baix deixant dintre de la matriu un espai anomenat cambra de compressió que s'omple amb les partícules del material a comprimir.

La reorganització particular que té lloc en aquesta etapa està influïda per la grandària i la forma de la partícula que flueix a la cambra pel moviment de la tramuja.

2. Rasat. La quantitat de sòlid particular que es troba per sobre del ras de la cambra de compressió és eliminat a través de la tramuja o un dispositiu addicional.

3. Compressió. El punxó superior inicia el seu moviment. La força inicial que exerceix el punxó superior sobre el granulat produeix una alteració de les partícules que el formen que es coneix amb el nom de deformació. Aquesta pot ser elàstica (les partícules recuperen la forma original un cop desapareix la força) o plàstica (no recuperen la forma original).

Quan la força arriba al seu màxim nivell (màxim desplaçament del punxó superior), té lloc la fragmentació de les partícules, augmentant el punt d'unió de les mateixes. La unió s'estableix en les superfícies formades durant la deformació i/o fragmentació.

El punxó inicia el moviment ascendent i deixa de realitzar força, moment en que el comprimit format es consolida per efecte de la pressió.

4. Expulsió. La força axial produïda és contrarestada per la força radial en les parets de la matriu i en expulsar el comprimit aquest augmenta lleugerament en volum (recuperació elàstica).

Esquema de les etapes de la compressió (fig. 7):

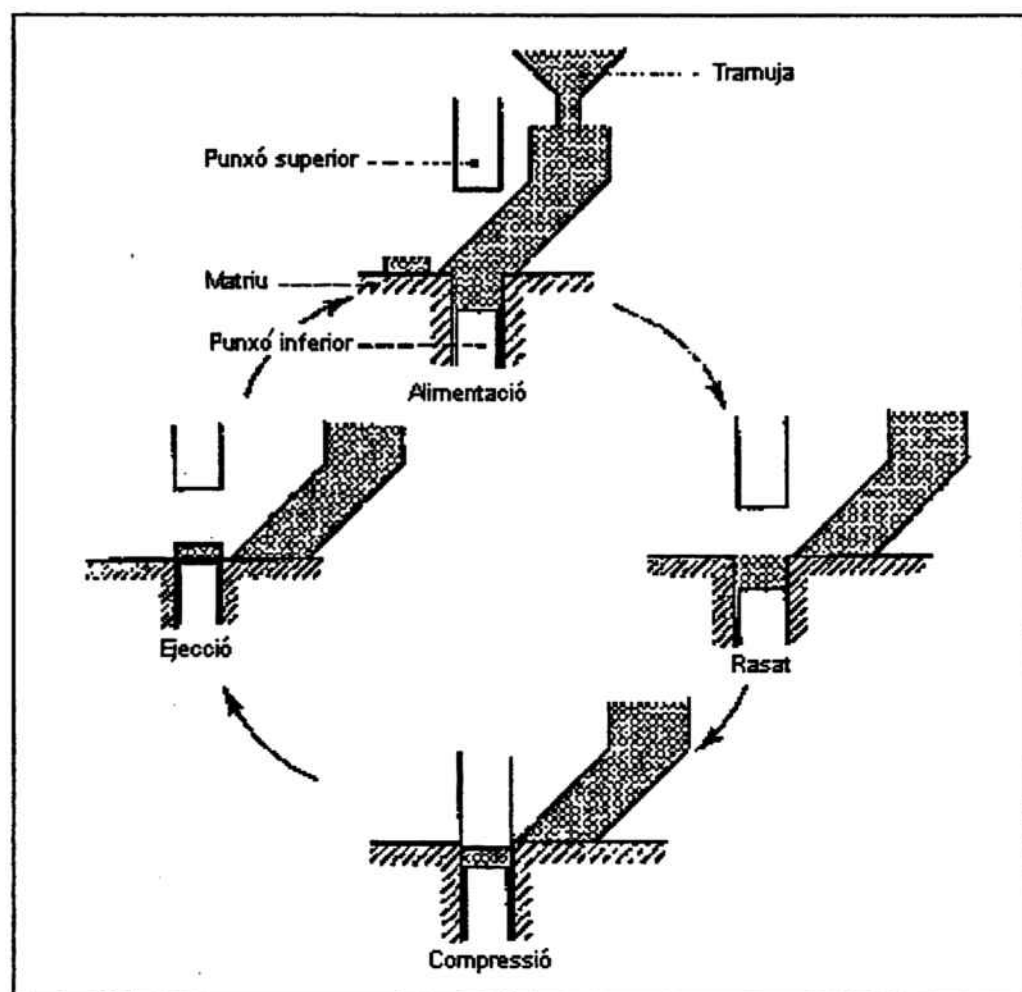


Fig. 7. Fases del procés de compressió mitjançant màquina de comprimir excèntrica

Durant el procés de compressió d'un pols o granulat, es desenvolupen un conjunt de forces, que provoquen una altra de sèrie de forces que permeten la unió entre les diferents partícules que integren el comprimit (50, 51).

Esquema de les forces que tenen lloc durant la compressió (fig.8):

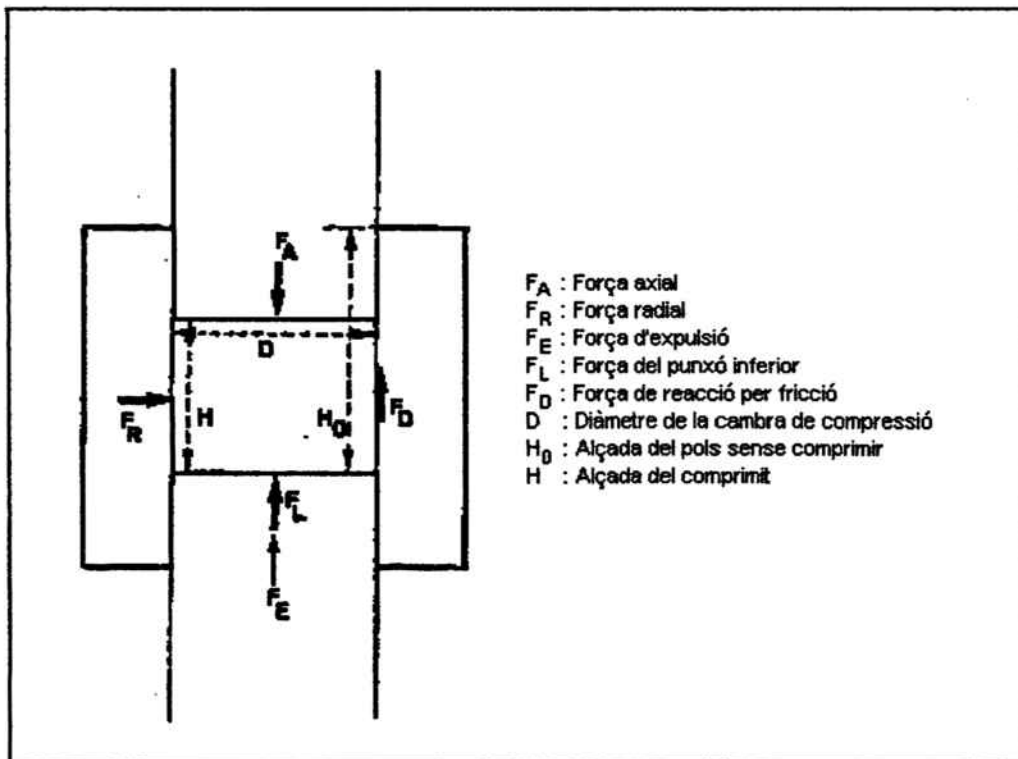


Fig. 8. Transmissió de la força realitzada pel punxó superior

## **I.2.2. INSTRUMENTACIÓ DE MÀQUINES DE COMPRIMIR**

La recerca i els treballs de desenvolupament que tenen lloc en la indústria farmacèutica des de fa anys no només es centren únicament en el disseny de noves molècules de fàrmacs i en noves formes de dosificació, sinó també en l'elaboració de formes d'administració uniforme i d'alta qualitat reduint el cost econòmic i simplificant l'equip i el procés de producció (52).

El comprimit, com a forma farmacèutica d'administració més utilitzada, centra bona part d'aquests estudis que s'iniciaren a mitjans dels anys 50 i que cada dia esdevenen més importants per aconseguir uns comprimits galènicament correctes.

La preformulació, terme general amb que es coneix el conjunt de processos emprats per optimitzar la forma farmacèutica de dosificació a través de la determinació i definició de les propietats físiques (grandària i forma de partícula, densitat, estructura cristal·lina, etc.) i químiques dels materials utilitzats, és una etapa fonamental en el desenvolupament d'una nova formulació. Les possibles interaccions físiques entre els diferents components d'una formulació també han de tenir-se en compte. Per tant serà, sens dubte, important l'estudi del comportament dels productes utilitzats en el procés de compressió.

Un cop aconseguida la formulació òptima a escala pilot, es passa a l'etapa d'escalat, on s'han d'estudiar tota una sèrie de paràmetres que tenen lloc durant el procés de producció: força de compressió, velocitat de la màquina de comprimir, variació del pes dels comprimits per problemes de flux, etc. (53). En aquest sentit els estudis d'instrumentació de les màquines de comprimir cobreixen dues àrees ben diferenciades: d'una banda, l'estudi de paràmetres de física de la compressió, realitzats majoritàriament amb màquines de comprimir excèntriques (escala pilot), i d'altra, l'estudi del procés d'escalat amb màquines de comprimir rotatòries, i el posterior control en un procés de producció ja estandarditzat.

Aquestes dues àrees tenen però una part comuna anomenada de desenvolupament i on s'utilitzen ambdues màquines. L'atenció recau en matèries com la caracterització individualitzada dels productes emprats, l'efecte de l'addició d'altres components, l'estudi dels lubricants i de les formulacions completes o del procediment a nivell industrial. És a dir, la instrumentació permet l'estudi tant en l'etapa de preformulació amb la caracterització dels productes utilitzats com en el procés de producció (54, 55).

La primera màquina de comprimir instrumentada, en la qual s'utilitzaven galgues per mesurar la força exercida pel punxó superior durant la compressió, fou descrita per Brake l'any 1957. Posteriorment, Higuchi i els seus col·laboradors varen publicar les investigacions realitzades en mesures de força del punxó superior i inferior així com de desplaçament del punxó superior i de la força d'expulsió. Més tard es va instrumentar la matriu per observar el comportament de la mateixa durant la formació d'un comprimit. Des d'aleshores fins avui dia, la instrumentació de les màquines de comprimir ha evolucionat molt per la necessitat de respondre les preguntes dels galènics tals com quina és la força necessària en el procés de la compressió?, com varien les propietats dels productes durant la compressió?, quina és la proporció de lubricant que afecta en la força d'expulsió? etc.

La instrumentació de la màquina de comprimir és diferent en funció del que es vol estudiar, si bé l'element base utilitzat és el transductor, dispositiu que converteix de forma proporcional l'energia física en una altra d'una altra tipus més fàcil de mesurar com un senyal elèctric. El transductor s'acobra a un sistema de lectura que amplifica i analitza el senyal emès. D'aquesta manera serà possible l'estudi conjunt de forces que es desenvolupen durant la compressió, i el comportament enfront d'aquestes de les diferents substàncies a comprimir (56, 57, 58, 50).

### I.2.3. INFLUÈNCIA DE LA VELOCITAT DE LA MÀQUINA DE COMPRIMIR

Existeixen diferents factors que afecten a la compressibilitat de les partícules: grandària, forma, distribució, propietats superficials, condicions i tipus de màquina de comprimir, velocitat de compressió, etc. Durant la compressió, els diferents productes (excipients i/o principis actius), pateixen una deformació que depèn no sols de la força aplicada, sinó de la velocitat amb la qual s'aplica.

Per a una mateixa força de compressió els perfils de deformació dels productes farmacèutics, són susceptibles de canvis segons varia la velocitat de la màquina de comprimir. En definitiva, es modifica el comportament enfront la compressió.

Els fenòmens temps-depenent són de gran importància en la compactació de sòlids. Existeixen tota una sèrie de paràmetres que permeten veure la influència de la velocitat de compactació en l'elaboració de comprimits: mesura de la recuperació elàstica, quantificació de la deformació temps-depenent en les primeres etapes de la relaxació, etc. (59).

En una màquina de comprimir excèntrica el procés de la compressió presenta les següents etapes en funció del temps (60, 61, 62) (fig.9):

- Temps de consolidació: temps que es triga per aconseguir la força màxima
- "Dwell time": durada de l'aplicació de la força màxima
- Temps de contacte: temps de compressió i descompressió, excloent el temps d'ejecció.
- Temps d'ejecció: durada de l'ejecció.
- Temps residual: temps durant el qual el compacte ja format és dins de la matriu.

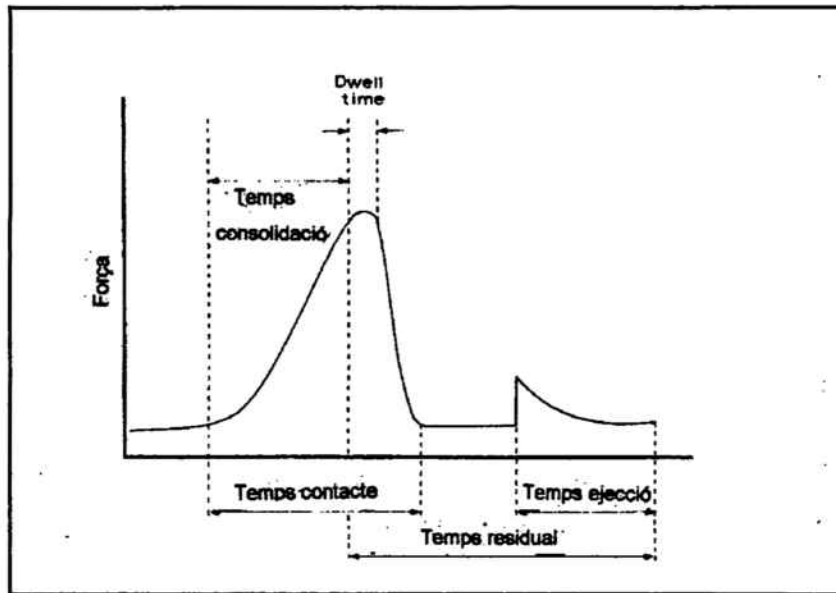


Fig. 9. Etapes en el procés de la compressió en funció del temps

L'efecte de la influència de la velocitat pot evidenciar-se en:

- característiques farmacotècniques,
- variació de la pressió de deformació límit.
- porositat
- fenomen de "capping"/laminació
- compressibilitat , etc.

En relació aquests factors es deriven gran nombre d'estudis, dels quals a continuació es fa referència a alguns d'ells classificats en funció dels diferents elements abans esmentats



### *Característiques farmacotècniques*

Dins de les característiques farmacotècniques un dels paràmetres més estudiat és el de la resistència a la ruptura.

- La resistència a la ruptura de comprimits formats per granulats de glucosa i lactosa no es veu afectada per la velocitat de la màquina de comprimir. Per contra en els comprimits de manitol augmenta quan més baixa és la velocitat (63).

- L'estudi de la compactació i consolidació en comprimits de mescles d'un 75% de fosfat càlcic dibàsic dihidratat i un 25% de cel·lulosa microcristal·lina i polietilè al 0, 0.25, 0.5 i 1% elaborats a velocitats compreses entre 24 i 500 mm/s. S'observa que la resistència a la ruptura disminueix amb un increment de la velocitat, si bé, amb quantitats creixents de polietilè decreix la resistència a la ruptura a totes les velocitats, degut a la seva naturalesa elàstica i a les propietats d'absorció d'energia que presenta, reduint l'energia de compactació requerida per formar unions partícula-partícula (64) (fig. 10).

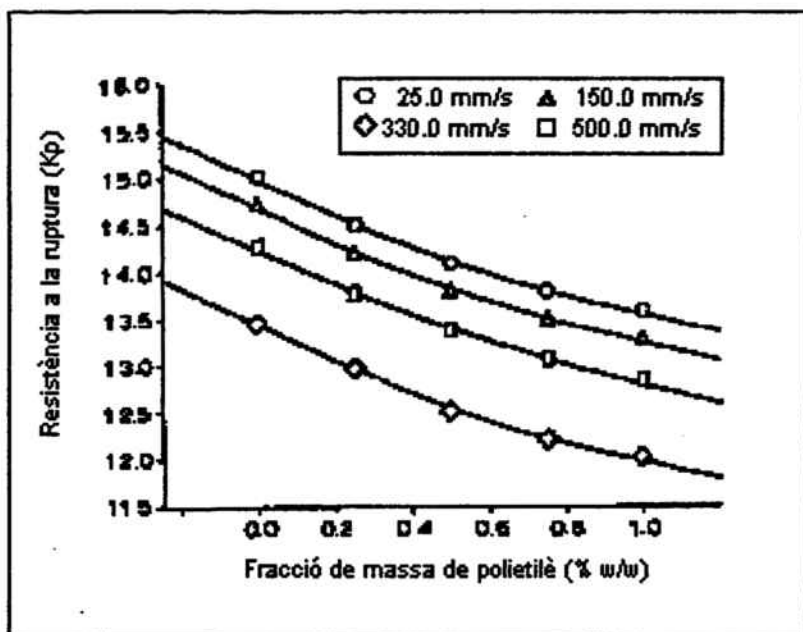


Fig. 10. Resistència de ruptura de comprimits de DCP-MCC-PE a diferents velocitats de compressió

- En comprimits d'acetat de vitamina A elaborats a velocitats lineals del punxó compreses entre 24-620 mm/s s'ha vist que la pressió de deformació i la resistència a la ruptura són independents en velocitats compreses entre 24-60 mm/s, mentre que s'observen canvis significatius a velocitats superiors de l'ordre de 150-620 mm/s (fig. 11). Aquest fet s'atribueix a la probable presència conjunta de mecanismes de consolidació per fragmentació i deformació plàstica (65).

Velocitat compressió (mm/s)	Pressió de deformació (MPa)	Resistència a la ruptura ( $\times 10^{-4}$ , MPa)
24.00	20.65	0.604
43.00	21.68	0.591
60.00	21.05	0.611
150.00	24.21	0.603
330.00	36.36	0.515
500.00	37.45	0.441
620.00	39.45	0.432

Fig. 11. Efecte de la velocitat de compressió en la pressió de deformació i en la resistència a la ruptura en comprimits de acetat de vitamina-A

- Garr i Rubinstein, en l'estudi de comprimits formats a partir d' un excipient constituït per un 25% de cel·lulosa microcristal·lina i un 75% de lactosa, comparats amb altres formats sols amb lactosa o una barreja d'un 75% de cel·lulosa microcristal·lina i un 25% de fosfat càlcic dibàsic dihidratat, han observat que els comprimits amb la mescla de cel·lulosa i lactosa són més forts que els que inclouen lactosa com a únic component, i que la força dels comprimits de cel·lulosa i lactosa no disminueix amb un increment de la velocitat de compressió, fet que sí succeeix amb la mescla de cel·lulosa microcristal·lina i fosfat càlcic dibàsic dihidratat (66).

- L'estudi de comprimits formats per mescles binàries d'aspirina amb clorur sodi, sacarosa, midó o fosfat càlcic dibàsic dihidratat ha permès constatar que la resistència a la ruptura de comprimits preparats amb aspirina i midó a velocitat baixa és més gran que quan es comprimeix a velocitat ràpida. Tanmateix en els comprimits formats amb la resta de mescles binàries s'observa un increment de la resistència a la ruptura quan són comprimits a velocitat alta (67).

- Les característiques de compressió directa de comprimits de xilitol (pressió de deformació, resistència a la ruptura i recuperació elàstica) semblen ser independents de la velocitat de compressió en velocitats lineals del punxó compreses entre 24-850 mm/s, deduint-se que dominen mecanismes de consolidació per fragmentació (fig 12). En canvi la força de compactació varia amb la velocitat de compressió (68).

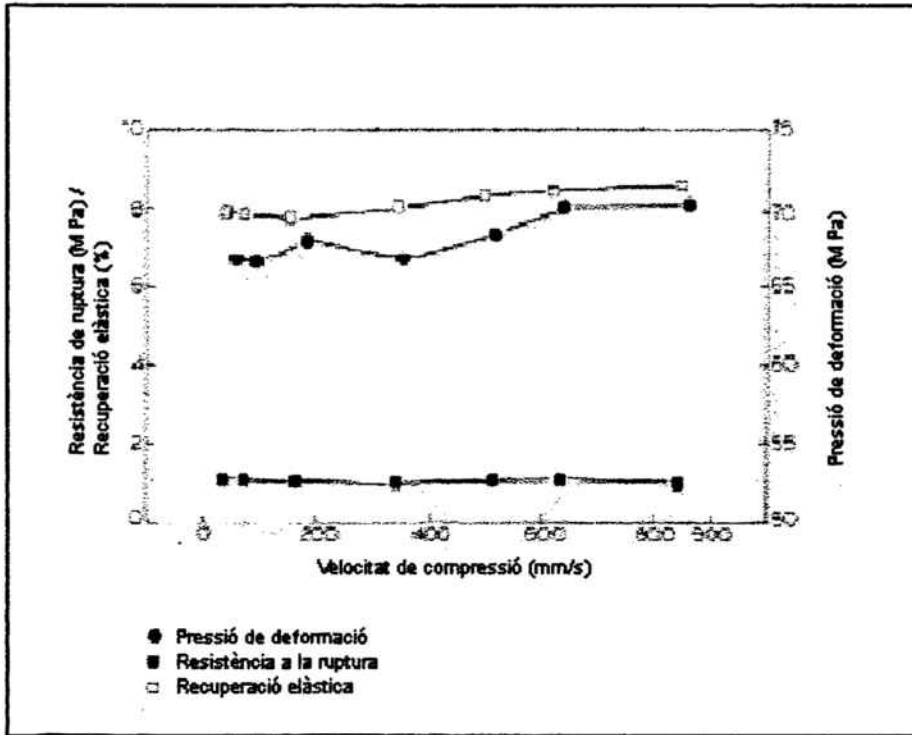


Fig. 12. Efecte de la velocitat de compressió en la pressió de deformació, resistència a la ruptura i recuperació elàstica en comprimits de xilitol.

- L'estudi realitzat amb comprimits d'Avicel® PH 102, la seva resistència a la ruptura disminueix amb un increment de la velocitat (25,30,37.5,42.5, 50 i 60 revolucions per minut), fet que no s'observa en comprimits d'Emcompress® i lactosa anhidra (69).
- Paràmetres com la resistència a la ruptura i l'elasticitat en materials amb un comportament predominant de tipus no viscoelàstic no són dependents de la velocitat en el marge comprès entre 15, 25 i 40 cops per minut (70).
- També s'observa (71) que per a tots els continguts d'humitat estudiats (0-10%) en comprimits d'ibuprofè un increment de la velocitat comporta un marcada reducció de la resistència a la ruptura.

### *Porositat i densitat dels comprimits.*

- La compactació de materials a velocitats baixes dóna lloc a comprimits amb baixa porositat, mentre que si la compactació té lloc a velocitats elevades els comprimits presenten una més alta porositat i més baixa resistència a la ruptura (72).
- En un estudi realitzat amb granulats de lactosa, glucosa i manitol no s'observen diferències en la porositat dels comprimits en velocitats compreses entre 30, 47 i 64 rev min<sup>-1</sup> (63).
- Hoblitzell i col·laboradors observen que el gruix dels comprimits d'Avicel<sup>®</sup> disminueix (o la densitat del comprimit augmenta) quan s'incrementa el temps de contacte entre punxó i pólvora, temps durant el qual té lloc la deformació plàstica. Mentre que per a comprimits d'Emcompress<sup>®</sup> i lactosa anhidra no s'experimenten canvis significatius en el gruix dels comprimits com a resultat d'un canvi del temps de contacte durant la compressió (69).
- En comprimits d'eritromicina s'ha vist que la velocitat de compressió no presenta cap correlació amb la porositat dels comprimits (73).
- Seitz (74) i Roberts (75) observen que en materials que pateixen deformació plàstica, una disminució en la velocitat de compressió comporta un increment de la densitat del comprimit a una determinada pressió, tanmateix en materials dúctils, la densitat és independent de la velocitat.

### *Coefficient de variació de pes*

- El coeficient de variació de pes pels comprimits de granulats de lactosa i glucosa augmenta, quan s'incrementa la velocitat de compressió (63) .

- L'assaig dut a terme amb lactosa cristal·lina i lactosa "spray dried" posa de manifest que el volum de càrrega és dependent de la velocitat a la que té lloc la compactació (76).

### *Efecte "capping".*

- La intensitat de l'efecte "capping" en comprimits d'ibuprofè s'incrementa amb un increment de la velocitat de compressió (77).

- Aquesta mateixa tendència és observada en l'estudi realitzat amb comprimits de paracetamol, on també la intensitat de l'efecte del "capping" augmenta quan s'incrementa la velocitat de compressió (fig. 13). Es relaciona amb canvis en les energies elàstiques i plàstiques, essent l'increment de l'energia elàstica molt més significativa que la plàstica (un 60% per un 30%) (78).

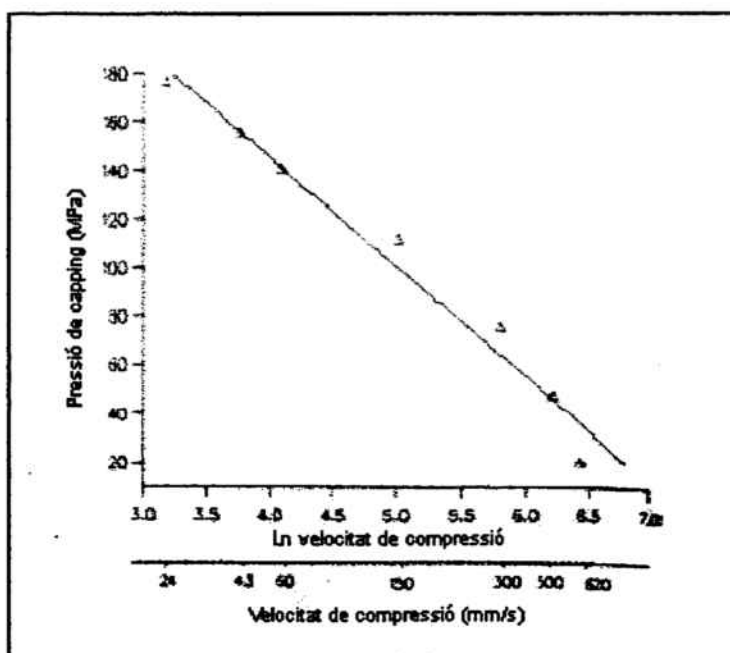


Fig. 13. Relació entre la velocitat de compressió i la pressió de capping en comprimits de paracetamol.

### Compressibilitat

Dins de la compressibilitat un dels paràmetres estudiats a partir de la instrumentació de les màquines de comprimir és la força d'ejecció.

- S'ha estudiat quina influència té el contingut d'humitat i la velocitat de compressió en comprimits d'ibuprofè. S'observa que per totes les velocitats estudiades (15-240 mm/s), un increment del contingut d'humitat provoca una marcada reducció de la força d'ejecció en els comprimits d'ibuprofè (71).

Un altre paràmetre d'interès és el comportament del material enfront la compressió.

- L'estudi realitzat amb 8 excipients utilitzats en compressió directa mostra que la velocitat de la màquina de comprimir (25-125rpm) en el tipus de deformació no té una dependència remarcable. La influència de la càrrega de compactació és interpretada com un increment de la porció de deformació elàstica (78).

- L'increment de la velocitat de compressió comporta també un increment de l'energia requerida pel treball de compactació, necessària per la deformació elàstica, fragmentació de partícules i formació d'unions entre les diferents partícules (77).

- Els materials dúctils sotmesos a compactació passen per quatre etapes: pols, compacte flexible, compacte rígid i sòlid continu. El paràmetre  $K_R$  representa la inclinació en l'etapa del procés de compactació on el compacte és rígid, i concretament  $K_{RP}$  designa inclinacions de materials en els quals la deformació té lloc de forma predominant per distorsió i fragmentació.

L'estudi realitzat amb tres excipients -cel·lulosa microcristal·lina, fosfat dicàlcic dihidratat i  $\beta$ -lactosa anhidra- permet observar que  $K_{RP}$  el qual determina propietats mecàniques és dependent de la velocitat de compressió (79).

- Armstrong i col·laboradors estudien quatre excipients amb diferents comportaments de compressió directa. Observen que materials amb mecanismes de consolidació per fragmentació mostren poca sensibilitat a la velocitat, al contrari dels materials amb mecanismes de consolidació per deformació (80).

- L'estudi de l'efecte de la velocitat sobre les propietats de compactació amb diferent grandària de partícula de cel·lulosa microcristal·lina, lactosa i ftalazina demostra que per a la lactosa la pressió mitjana de deformació plàstica s'incrementa quan disminueix la grandària de la partícula per a qualsevol velocitat (81).



## **II. PART EXPERIMENTAL**

## **II.1. OBJECTIU**

La caracterització galènica d'excipients és de gran importància en la preformulació de medicaments. Si aquesta es fa correctament, el galènic disposa d'una valuosa informació que l'ajuda a trobar la composició i tecnologia més adients per a la fabricació del medicament que ha de preparar i que lògicament ha de respondre a unes especificacions concretes.

Degut a que la compressió directa és la tècnica més utilitzada en l'obtenció de comprimits en raó dels avantatges de tipus tecnològic i econòmic que representa, en aquesta memòria es realitza una caracterització morfològica, reològica i farmacotècnica d'alguns dels excipients més representatius en aquest camp. S'estudia tanmateix la influència de la velocitat de compressió en el comportament dels esmentats excipients mitjançant la utilització de paràmetres de física de la compressió obtinguts a partir d'una màquina de comprimir excèntrica instrumentada en unes condicions experimentals ben definides a partir de les que s'obtenen o confirmen tendències de comportament i correlacions que poden resultar d'interès a l'hora d'establir formulacions medicamentoses definitives.

## **II.2. MATERIALS**

Per a la realització d'aquesta memòria s'han utilitzat els següents materials:

### **Excipients**

- **Diluints**

- **Lactoses**

Lactosa Fast Flo<sup>®</sup> (ISISA). Lactosa "spray dried". Lot: 1RM 102.

Tabletose<sup>®</sup> 70 (Meggler).  $\alpha$ -lactosa monohidratada. Lot: 549.

Tabletose<sup>®</sup> 80 (Meggler).  $\alpha$ -lactosa monohidratada. Lot: 550.

Pharmatose<sup>®</sup> DCL 21(DMV).  $\beta$ -lactosa anhidra. Lot: 301610.

- **Cel·luloses**

Avicel<sup>®</sup> PH 102 (FMC Foret). Cel·lulosa microcristal·lina. Lot: 7438.

Avicel<sup>®</sup> PH 200(FMC Foret). Cel·lulosa microcristal·lina. Lot: M604C.

Avicel<sup>®</sup> PH 302 (FMC Foret). Cel·lulosa microcristal·lina. Lot: Q 448C.

Emcocel<sup>®</sup> 90M (Mendell). Cel·lulosa microcristal·lina. Lot: 4026.

- **Poliols**

Neosorb<sup>®</sup> P 60W (Roquette).  $\gamma$ -sorbitol. Lot: E 176Y.

Pearlitof<sup>®</sup> SD 200 (Roquette). $\beta$ - manitol granulat. Lot: E 100M.

- **Sal inorgànica**

Emcompress<sup>®</sup> anhidra (Mendell). Fosfat dicàlcic anhidra. Lot: R 19K.

- Excipients multifuncionals

Ludipress® (BASF). 93.4% d' $\alpha$ -lactosa monohidratada, 3.2% polivinilpirrolidona, i 3.4% de crospovidona. Lot: G/96/c/003.

Cellactose® (Meggle). 75 % d' $\alpha$  lactosa monohidratada i 25% de cel·lulosa en pols. Lot: 482.

Microcellac® (Meggle). 75% d' $\alpha$ -lactosa monohidratada i 25% de cel·lulosa microcristalina. Lot: 350.

- Lubricant:

Estearat magnèsic. (Quimigranel). Lot MGS-50001.

### **Màquina de comprimir**

En el present estudi s'utilitza una màquina de comprimir excèntrica Emjuvi, model mini GSM, amb punxons plans de 10.0 mm. La velocitat original de la màquina és de 34 compressions per minut, realitzant un comprimit per compressió.

Aquesta màquina està instrumentada, de manera que permet mesurar:

- força del punxó superior
- força del punxó inferior
- desplaçament del punxó superior
- desplaçament del punxó inferior

Les característiques de la instrumentació i posterior validació de la màquina de comprimir van ser objecte d'una tesi (82). Es disposa d'un amplificador de corrent continu i un

ordinador amb el corresponent software per al procés d'adquisició i posterior tractament de les dades.

S'ha acoblat a la màquina de comprimir un variador de freqüència Omron Sysdrive 3G3XV que permet modificar la velocitat original de la mateixa.

Per tal d'evitar qualsevol soroll que pugui interferir en l'adquisició de dades es disposa d'un filtre electrònic.

Tots aquest aparells es troben dins d'un habitacle on es mantenen unes condicions ambientals de  $22 \pm 1^\circ \text{C}$  de temperatura i 30-40% d'humitat relativa, i dotat també d'un sistema d'extracció de pols

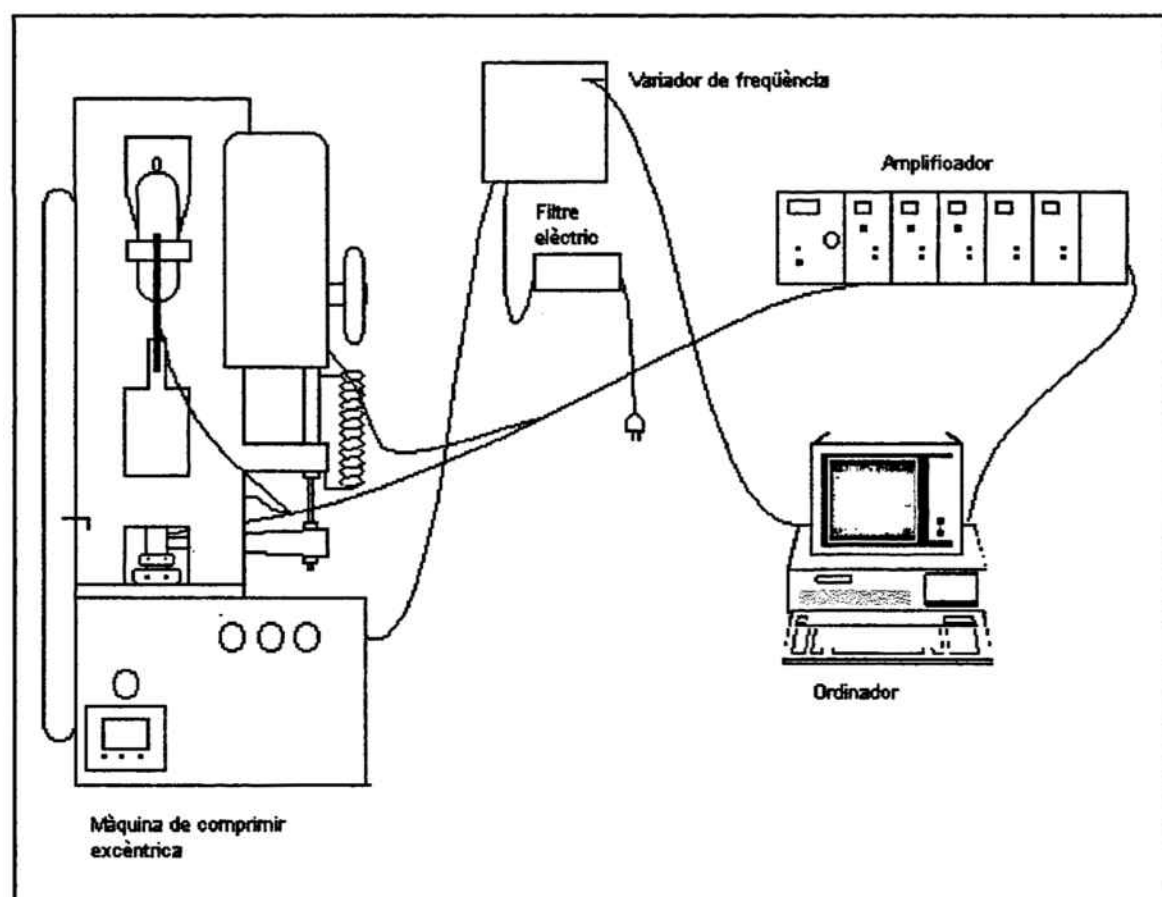


Fig. 14. Esquema dels aparells utilitzats

### **II.3. MÈTODE**

Per tal de facilitar la interpretació dels resultats, la metodologia aplicada en cadascun dels diferents assaigs de caracterització i compressió, s'exposa adjunta a les dades obtingudes per cadascun dels paràmetres estudiats.

### **II.3.1. CARACTERITZACIÓ REOLÒGICA I MORFOLÒGICA DELS EXCIPIENTS PER A COMPRESSIÓ DIRECTA**

L'avaluació de les característiques mecàniques, així com el comportament de les pólvores (sòlids polvoritzats), és de gran importància en la indústria farmacèutica, ja que aquest estat és crític per determinar el seu comportament durant l'elaboració de comprimits i en la forma final d'administració.

Un dels paràmetres més importants i d'interès pels galènics és el flux dels sòlids polvoritzats. És necessari una regularitat del flux de la pólvora, ja que aquesta condiona que l' omplert de la matriu així com el pes final del comprimit siguin uniformes.

Els factors que influeixen en el flux són múltiples -densitat, porositat, estructura atòmica, forma, grandària de la partícula i repartició granulomètrica, humitat, etc. (83).

Existeixen diferents assaigs que permeten determinar el flux de les pólvores:

#### **II.3.1.1. ANGLE DE REPÒS**

La mesura de l'angle de repòs d'una pólvora dóna idea de la cohesió de la mateixa i per tant del seu flux. El con format manifesta d'una part l'oposició entre la força de gravetat i forces interparticulars per l'altra.



## Material i mètode

Es deixen caure 25g de producte a través d'un embut de cotes definides en mm i es mesura l'alçada i el radi del con format (84) (fig. 15).

L'angle de repòs ( $\alpha$ ) es calcula:

$$\alpha = \arctan \frac{h}{r}$$

on: h = a l'alçada del con

r = radi del con

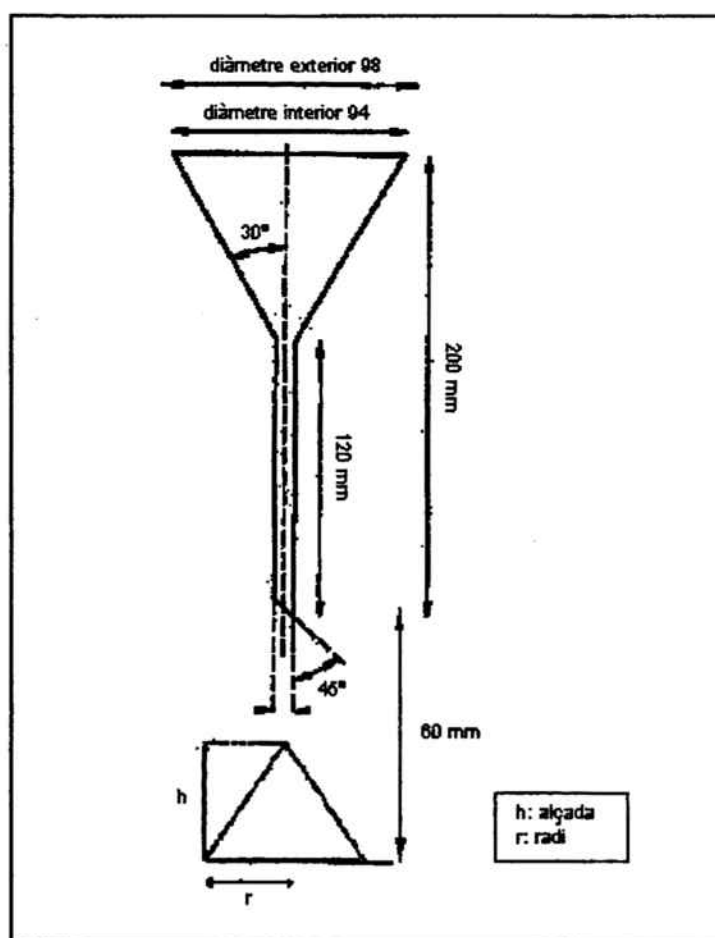


Fig. 15. Esquema del muntatge per a la mesura de l'angle de repòs.

Els criteris de valoració són:

<u>Angle de repòs, <math>\alpha</math>(°)</u>	<u>Flux</u>
< 25	Excel·lent
25-30	Bo
30-40	Acceptable
> 40	Deficient

### Resultats

Per a la determinació de l'angle de repòs dels excipients, objecte de caracterització en aquesta memòria es realitzen cinc determinacions i s'obtenen els resultats que s'exposen en la taula 1 i fig. 16.

Taula núm. 1

<u>Excipient</u>	<u>Angle de repòs <math>\alpha</math> (°)</u>
<i>Lactosa Fast-flo</i> ®	30,78 ± 0,96 (c.v. = 3,11%)
<i>Tablettose</i> ® 70	24,21 ± 0,71 (c.v. = 1,28%)
<i>Tablettose</i> ® 80	34,53 ± 0,97 (c.v. = 2,66%)
<i>Pharmatose</i> ® DCL 21	(*)
<i>Avicel</i> ® PH 102	(*)
<i>Avicel</i> ® PH 200	(*)
<i>Avicel</i> ® PH 302	(*)
<i>Emcocel</i> ® 90M	(*)
<i>Neosorb</i> ® 60W	26,74 ± 1,16 (c.v. = 4,33%)
<i>Pearlitol</i> ® SD 200	26,75 ± 0,40 (c.v. = 1,49%)
<i>Emcompress</i> ® anhidra	33,06 ± 1,49 (c.v. = 4,50%)
<i>Ludipress</i> ®	25,37 ± 1,10 (c.v. = 4,35%)
<i>Cellactose</i> ®	35,22 ± 1,54 (c.v. = 4,37%)
<i>Microcellac</i> ® 100	25,01 ± 1,20 (c.v. = 4,79%)

Expressió de resultats:  $\bar{x} \pm \sigma_{n-1}$  (c.v. = %)

NOTA (\*): Substàncies que no flueixen amb l'aplicació d'aquesta tècnica

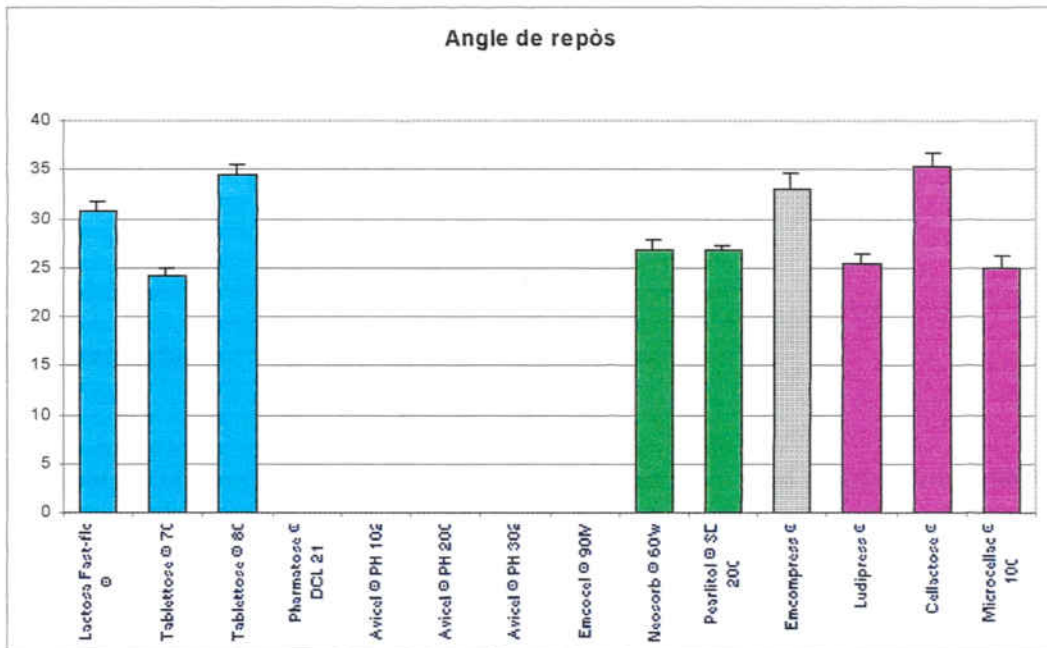


Fig. 16. Angle de repòs

Els resultats obtinguts permeten observar el flux bo i acceptable per part de les lactoses a excepció de la  $\beta$ -lactosa (Pharmatose<sup>®</sup> DCL 21), l'absència de flux per part de les cel·luloses microcristal·lines, un flux bo dels poliols, un acceptable flux del fosfat bicàlcic anhidra i dins del grup dels excipients "multifuncionals" Ludipress<sup>®</sup> i Microcellac<sup>®</sup> presenten bons fluxos i Cellactose<sup>®</sup> acceptable.

### II.3.1.2. VELOCITAT DE LLISCAMENT

És un assaig destinat a determinar, en condicions prèviament definides, l'aptitud dels sòlids dividits (pólvores, granulats) a lliscar verticalment.

#### Material i mètode

Es mesura el temps que triguen en lliscar 100g de pólvora situats en un embut amb les cotes (en mm) següents (85) (fig. 17).

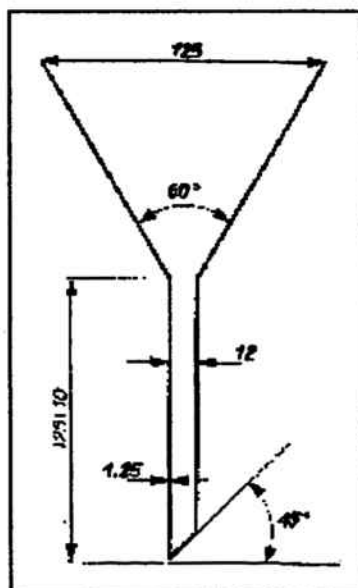


Fig.17. Embut de cotes definides per a realitzar la velocitat de lliscament

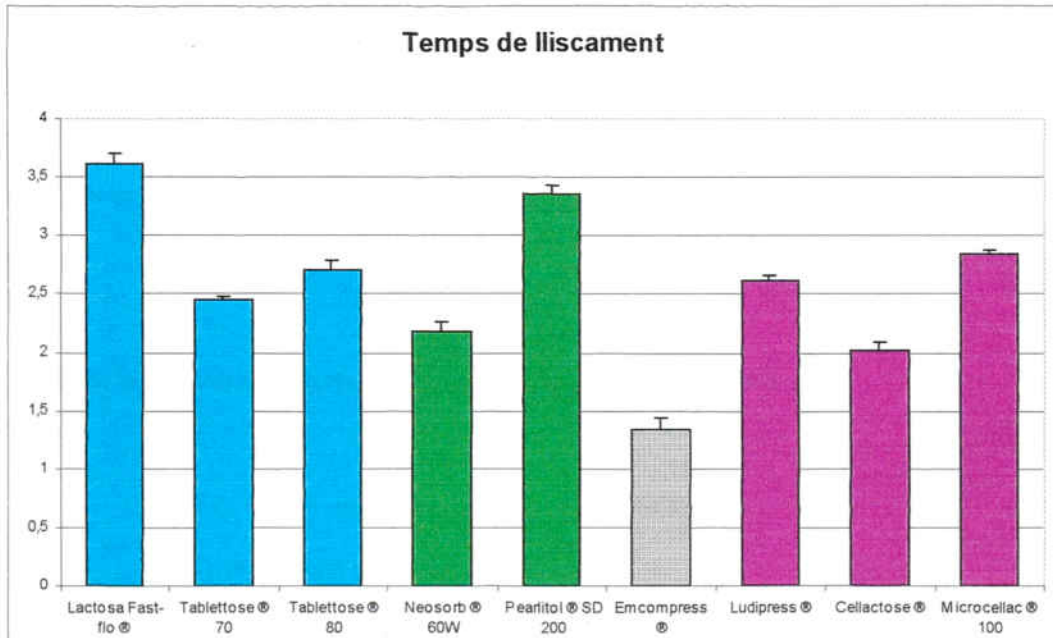
#### Resultats

Per les diferents pólvores objecte d'estudi es realitzen tres determinacions amb els resultats que es mostren en la taula 2 i fig. 18.

Taula núm. 2

<u>Excipient</u>	<u>Temps de lliscament (s)</u>
<i>Lactosa Fast-flo</i> ®	3,61 ± 0,090 (c.v. = 2,49%)
<i>Tablettose</i> ® 70	2,45 ± 0,030 (c.v. = 1,22%)
<i>Tablettose</i> ® 80	2,70 ± 0,085 (c.v. = 3,14%)
<i>Pharmatose</i> ® DCL 21	∞
<i>Avicel</i> ® PH 102	∞
<i>Avicel</i> ® PH 200	∞
<i>Avicel</i> ® PH 302	∞
<i>Emcocel</i> ® 90M	∞
<i>Neosorb</i> ® 60W	2,18 ± 0,085 (c.v. = 3,89%)
<i>Pearlitol</i> ® SD 200	3,36 ± 0,075 (c.v. = 2,23%)
<i>Emcompress</i> ® anhidra	1,34 ± 0,100 (c.v. = 2,61%)
<i>Ludipress</i> ®	2,62 ± 0,035 (c.v. = 4,70%)
<i>Cellactose</i> ®	2,02 ± 0,075 (c.v. = 4,70%)
<i>Microcellac</i> ® 100	2,84 ± 0,035 (c.v. = 1,23%)

EXPRESSIÓ DE RESULTATS:  $\bar{x} \pm \sigma_{n-1}$  (c.v. = %)



Nota: Els excipients que no apareixen en le gràfic presenten un temps de lliscament infinit

Fig. 18. Temps de lliscament

Aquest assaig corrobora la manca de fluïdesa observada ja en l'angle de repòs per part de les cel·luloses microcristal·lines i  $\beta$ -lactosa (Pharmatose® DCL 21), i la situació intermitja de la resta d'excipients estudiats.

### II.3.1.3 ASSENTAMENT

Permet conèixer els volums aparents abans i després de l'assentament, l'aptitud a aquest i les densitats aparents dels sòlids dividits. Les variacions observades entre les dades obtingudes dóna també informació relativa de la fluïdesa dels productes en estudi (86, 87).

#### Material i mètode

En una proveta graduada de 250 ml s'introdueixen 100 g del producte i es determina el volum ocupat ( $V_0$ ). Seguidament es fixa la proveta en el volumenòmetre d'assentament, en aquesta memòria s'ha utilitzat el volumenòmetre SBS vol-1, i es determina el valor dels volums després de 10, 500 i 1250 cops obtenint  $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$ .

Si la diferència entre  $V_{500}$  i  $V_{1250}$  és superior a 2 ml es realitzen uns altres 1250 cops (86).

A partir de les dades obtingudes es calculen els següents paràmetres:

$V_0$  (ml): volum aparent abans de l'assentament

$V_{1250}$  (ml): volum després de l'assentament

$V_{10} - V_{500}$  (ml): aptitud a l'assentament

$d_0$  (g/ml): densitat aparent abans de l'assentament

$d_{1250}$  o  $d_{2500}$  (g/ml): densitat aparent després de l'assentament

Altres paràmetres calculats a partir d'aquests valors són:

l'índex de Hausner (I.H.)(87).

$$I.H = \frac{d_{500}}{d_0}$$

els criteris d'avaluació són:

I.H. > 1.5 flux incorrecte

I.H. < 1.5 flux correcte

l'índex de consolidació de Carr (I.C.C.) (88, 89, 90).

$$I.C.C. = \frac{d_{500} - d_0}{d_{500}} \times 100$$

en aquest cas els criteris d'avaluació són:

<u>I.C.C.(%)</u>	<u>Fluïdesa</u>
5-15	Excel·lent
12-16	Correcta
18-21	Acceptable
23-35	Deficient
33-38	Molt deficient
>40	Excessivament deficient

## Resultats

Els resultats obtinguts es mostren en la taula 3:

Taula núm. 3

Paràmetre Excipient	V <sub>0</sub>	V <sub>10</sub>	V <sub>500</sub>	V <sub>2500</sub>	V <sub>500-10</sub>	d <sub>0</sub>	d <sub>500</sub>	d <sub>2500</sub>	L.H.	I.C.C.
Lactosa Fast-flo <sup>®</sup>	168	151	143	139	8	0,59	0,69	0,71	1,16	14,5
Tabletose <sup>®</sup> 70	187	175	158	149	17	0,53	0,63	0,67	1,18	15,87
Tabletose <sup>®</sup> 80	180	163	149	142	14	0,55	0,67	0,7	1,21	17,91
Pharmatose <sup>®</sup> DCL 21	151	140	120	118	20	0,66	0,83	0,84	1,25	20,48
Avicel <sup>®</sup> PH 102	142	130	108	101	22	0,35	0,46	0,49	1,31	23,91
Avicel <sup>®</sup> PH 200 (¹)	140	127	112	112	15	0,35	0,44	0,44	1,25	20,45
Avicel <sup>®</sup> PH 302 (¹)	243	228	193	187	35	0,41	0,51	0,53	1,24	19,6
Emcocel <sup>®</sup> 90M (¹)	146	135	115	108	20	0,34	0,43	0,46	1,26	20,93
Neosorb <sup>®</sup> 60W	148	145	132	124	13	0,67	0,75	0,8	1,19	10,66
Pearlitol <sup>®</sup> SD 200	242	207	189	181	18	0,41	0,52	0,55	1,26	21,15
Emcompress <sup>®</sup> anhidra	104	95	87	84	5	0,96	1,14	1,19	1,18	15,78
Ludipress <sup>®</sup>	194	180	162	157	18	0,51	0,61	0,63	1,19	16,39
Cellactose <sup>®</sup> (²)	187	173	167	153	6	0,4	0,44	0,49	1,1	9,09
Microcellac <sup>®</sup> 100	198	185	172	166	13	0,5	0,58	0,6	1,16	13,79

(¹): 50 g de producte

(²): 75 g de producte



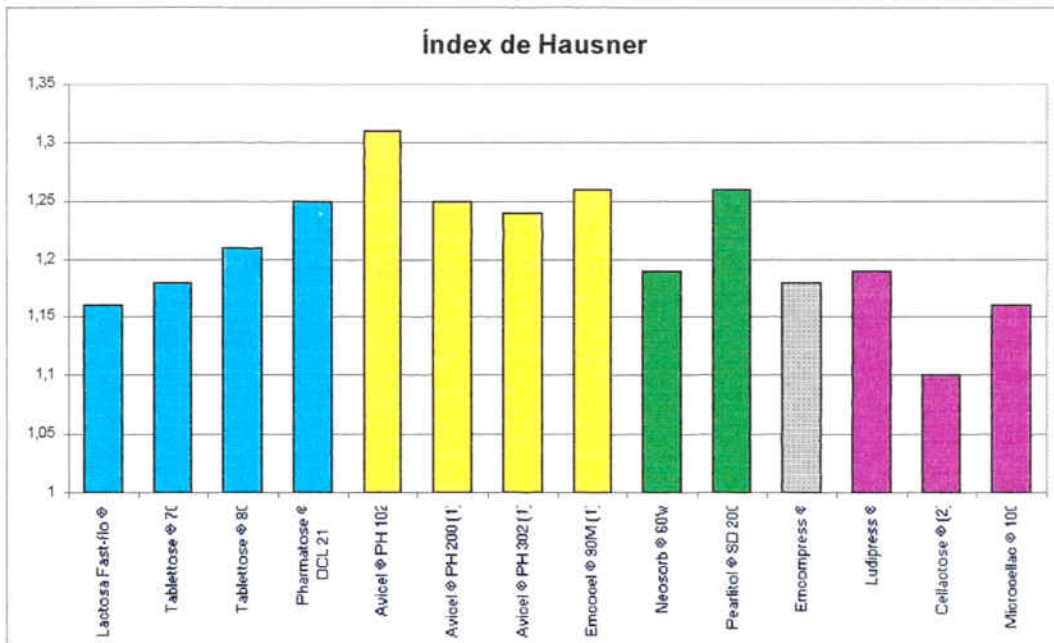


Fig. 19. Índex de Hausner

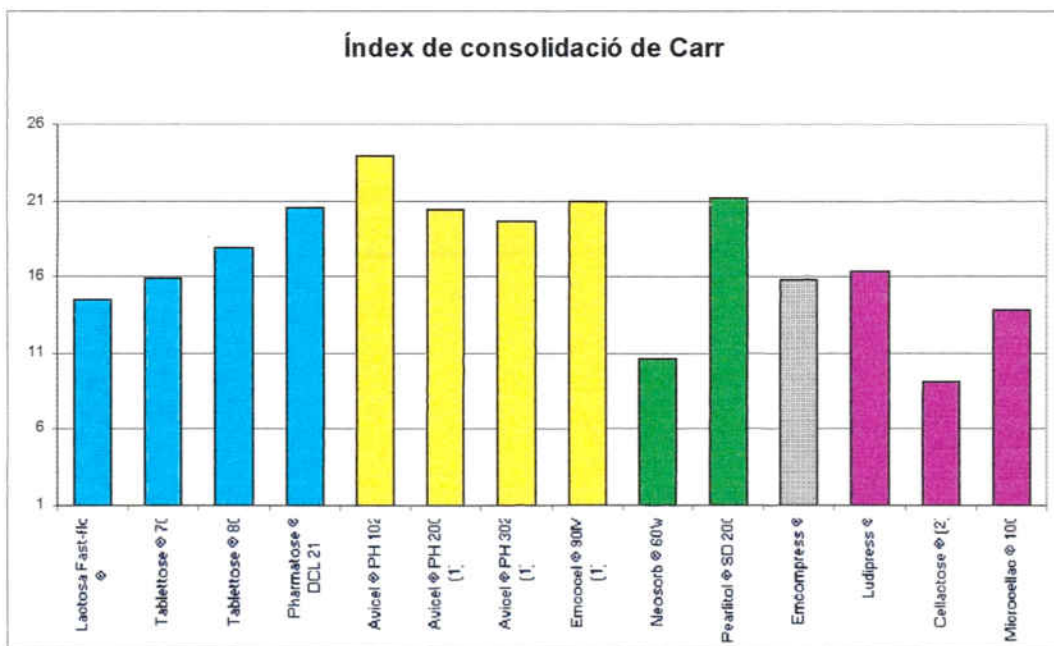


Fig. 20. Índex de consolidació de Carr

L'índex de Hausner, sempre inferior a 1.5 i l'índex de consolidació de Carr entre 9 i 21 per a tots els excipients, excepte l'Avicel® PH 102 amb 24 i amb l' I.H més elevat posen de manifest una fluïdesa correcte i excel·lent-acceptable respectivament per part de totes les pólvores estudiades (fig. 19 i fig. 20).

A manera de resum de la caracterització reològica dels diferents excipients s'exposa el quadre comparatiu de la taula 4:

Taula núm. 4

Excipient	Angle de repòs	Índex de Hausner	Índex de consolidació de Carr
<i>Lactosa Fast-flo</i> ®	acceptable	correcte	excel·lent - correcte
<i>Tablettose</i> ® 70	excel·lent	correcte	correcte
<i>Tablettose</i> ® 80	acceptable	correcte	correcte - acceptable
<i>Pharmatose</i> ® DCL 21	—	correcte	acceptable
<i>Avicel</i> ® PH 102	—	correcte	deficient
<i>Avicel</i> ® PH 200	—	correcte	acceptable
<i>Avicel</i> ® PH 302	—	correcte	acceptable
<i>Emcocel</i> ® 90M	—	correcte	acceptable
<i>Neosorb</i> ® 60W	bo	correcte	excel·lent
<i>Pearlitol</i> ® SD 200	bo	correcte	acceptable
<i>Emcompress</i> ® anhidra	acceptable	correcte	correcte
<i>Ludipress</i> ®	bo	correcte	correcte - acceptable
<i>Cellactose</i> ®	acceptable	correcte	excel·lent
<i>Microcellac</i> ® 100	bo	correcte	excel·lent

#### **II.3.1.4. GRANULOMETRIA**

L'assaig de granulometria permet aconseguir una informació precisa en relació a la distribució de les partícules en funció de la seva grandària.

##### **Material i mètode**

Per realitzar l'anàlisi granulomètric s'utilitza un sistema constituït per 7 tamisos rodons de acer inoxidable i amb llum de malla decreixent i una alçada de 50 mm, amb un tapa en la part superior i uns fons receptor en la part inferior. Aquests tamisos es fixen a un mecanisme vibratori (91).

S'utilitza un aparell CISA (Barcelona) W220 Hz 50, AMP 0.40 . Es taren els tamisos i es col·loca 100 g de producte en el tamís superior (de llum de malla més gran) i es connecta l'aparell durant 10 minuts. Al final de l'operació es pesa cada tamís i per diferència de pes es coneix la fracció de pols que hi queda retinguda.

##### **Resultats**

La taula 5 mostra els resultats obtinguts en tant per cent acumulatiu.

Taula núm. 5

Tamís Excipient	residual	0,037 mm	0,055 mm	0,088 mm	0,1 mm	0,15 mm	0,21 mm	0,4 mm
Lactosa Fast-flo <sup>®</sup>	0,85	10,02	35,99	74,02	88,4	99,72	99,99	100
Tabletose <sup>®</sup> 70	0	1,58	5,11	26,77	38,06	75,08	99,48	100
Tabletose <sup>®</sup> 80	1,97	9,21	26,9	51,85	63,32	84,01	97,8	100
Pharmatose <sup>®</sup> DCL 21	1,39	9	26,72	44,4	48,95	72,42	100	100
Avicel <sup>®</sup> PH 102	9,97	37,56	51,13	73,96	77,47	94,6	100	100
Avicel <sup>®</sup> PH 200	9,51	24,76	34,65	54,32	57,2	77,25	100	100
Avicel <sup>®</sup> PH 302	8,04	44,83	60,47	81,06	87,58	98	100	100
Emcocel <sup>®</sup> 90M	4,85	33,75	52,55	79,68	80,77	96,44	100	100
Neosorb <sup>®</sup> 60W	0	1,92	8,01	17,37	27,6	50,86	99,16	100
Pearlitol <sup>®</sup> SD 200	0	0,23	3,23	23,66	43,85	85,84	99,16	100
Emcompress <sup>®</sup> anhidra	0,75	2,54	6,91	11,59	33,94	64,25	100	100
Ludipress <sup>®</sup>	5,03	13,18	20,27	37,38	40,13	64,26	97,97	100
Cellactose <sup>®</sup>	0,97	11,26	14,85	19,97	30,66	65,88	99,79	100
Microcellac <sup>®</sup> 100	3,58	10,58	15,43	29,28	35,47	77,8	99,98	100

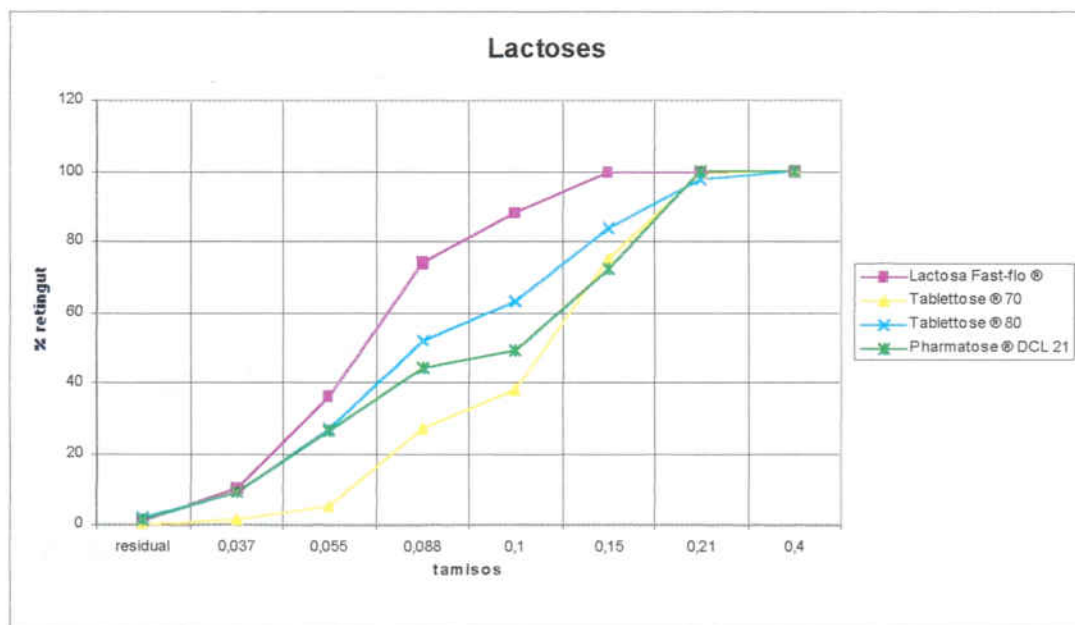


Fig. 21.

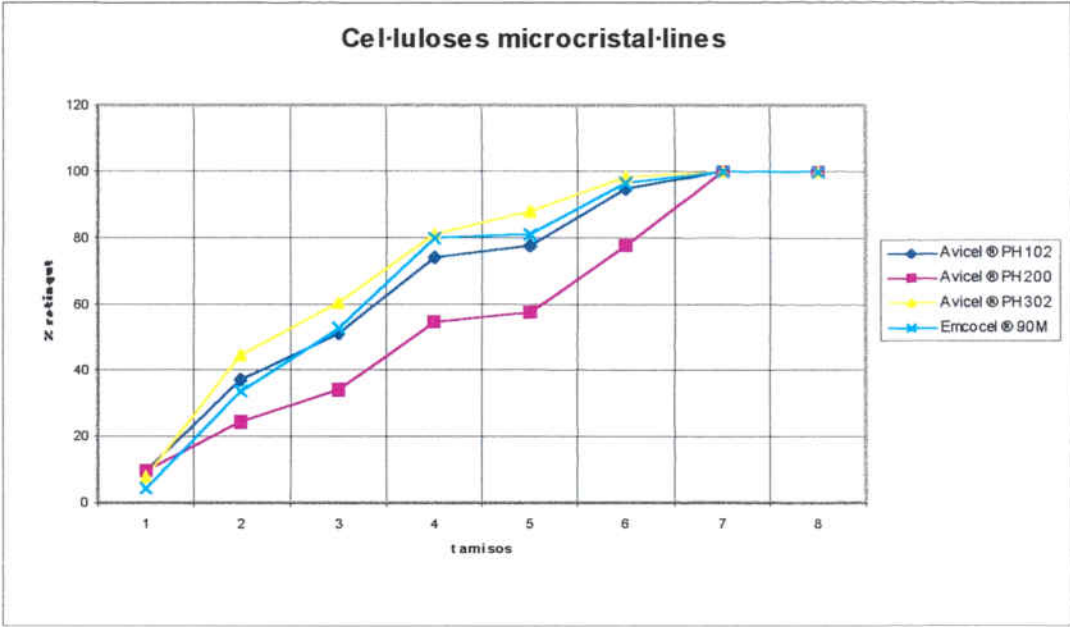


Fig. 22.

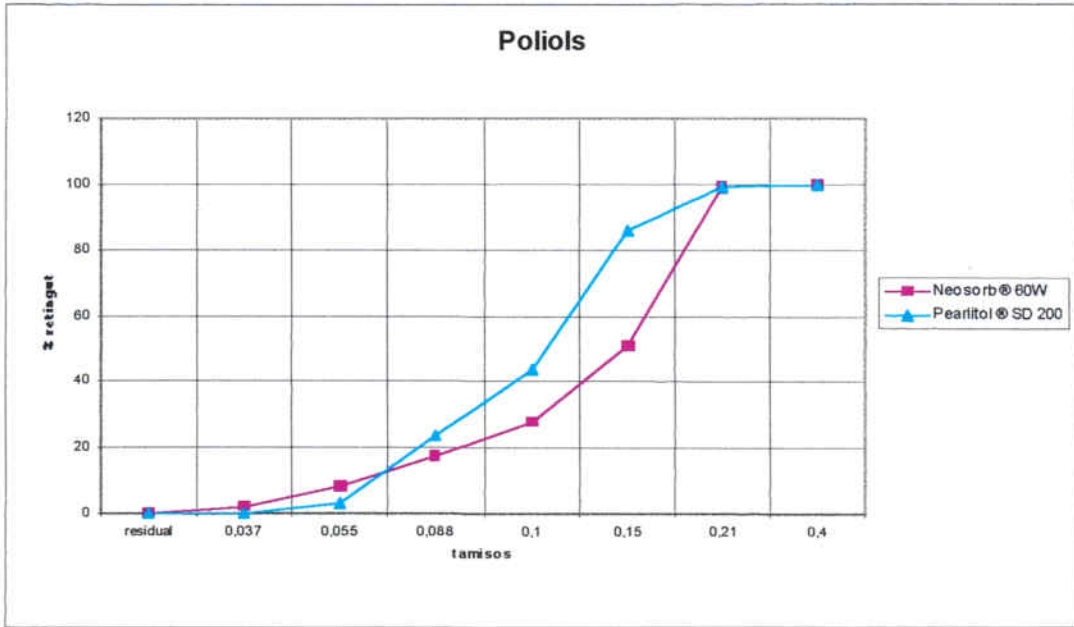


Fig. 23.

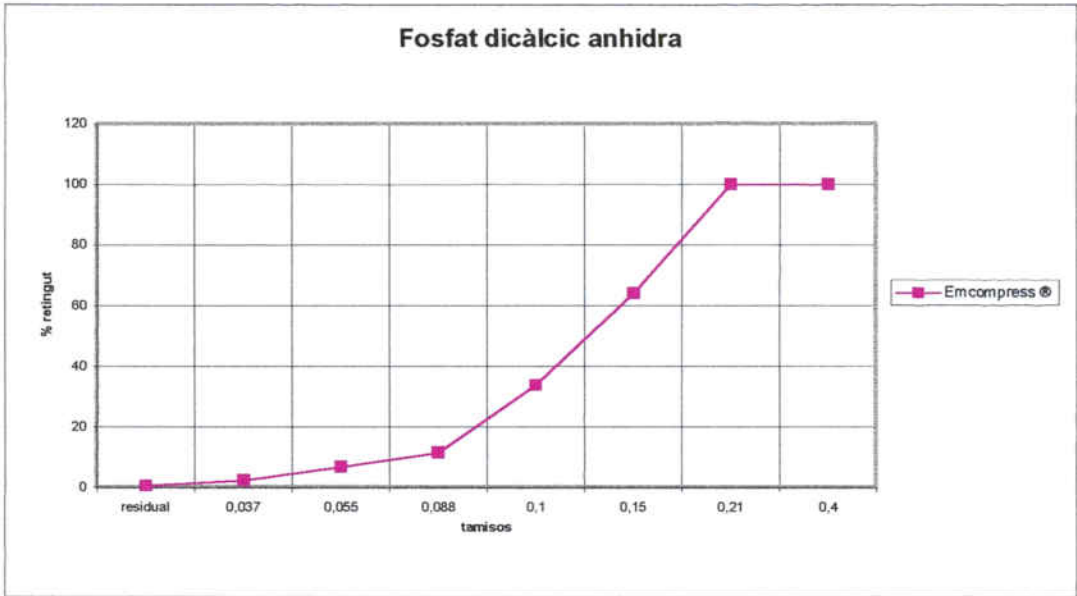


Fig. 24.

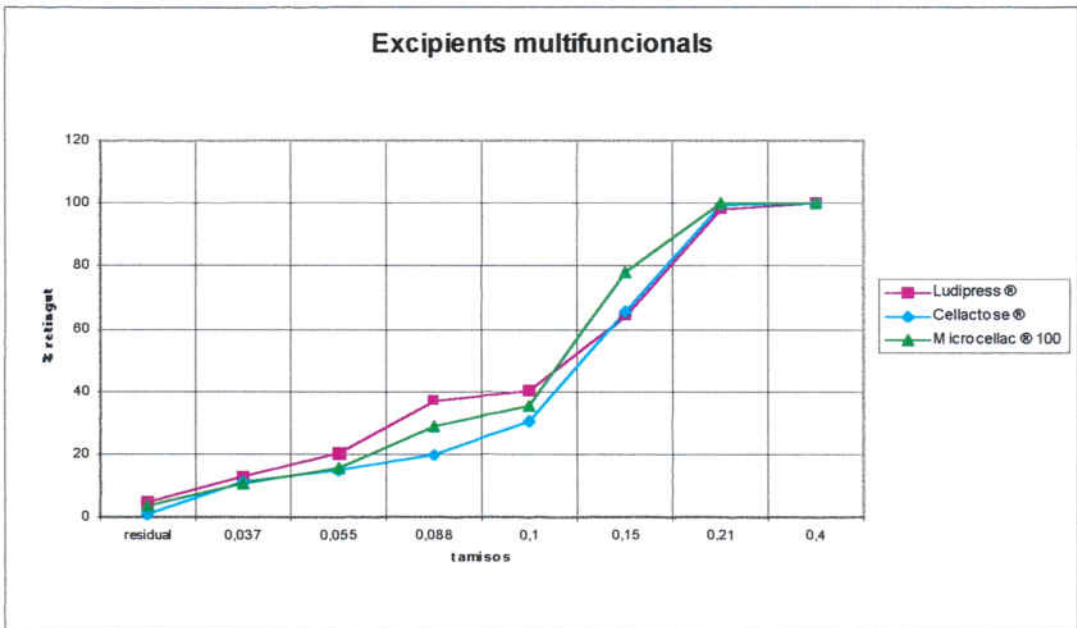


Fig. 25.

La fig. 21 permet observar que les lactoses estudiades, més d'un 70% de la pólvora passa a través de tamís de malla de 0.15mm.

Pel que fa a les cel·luloses microcristal·lines (fig. 22) són entre tots els excipients estudiats les que presenten una distribució de partícula més similar entre elles, i alhora una grandària de la mateixa més petita, ja que entre un 70-80% de la pólvora passa a través del tamís de malla de 0.088 mm, a excepció de l'Avicel<sup>®</sup> PH 200 on la pólvora està constituïda per partícules de grandària superior.

En el grup dels poliols (fig. 23) es pot observar la diferència de la grandària de les partícules entre el Pearlitol<sup>®</sup> SD 200 i Neosorb<sup>®</sup> 60W; més d'un 80% de la pólvora del primer passa a través del tamís de malla de 0.15mm, per un 50% de la pólvora del segon.

En la resta d'excipients estudiats, fosfat dibàsic anhidre i excipients multifuncionals, més d'un 60% de la pólvora passa a través del tamís de malla de 0.15mm (fig. 24-25).

### **II.3.1.5. MICROSCOPIA ELECTRÒNICA PER RASTREIG (MER)**

Amb objecte d'establir possibles correlacions en comportament reològic, forma i característiques de la superfície dels excipients s'ha realitzat un estudi per microscopia electrònica per rastreig (MER).

Les diferents fotografies han estat realitzades en el Servei de microscopia electrònica dels Serveis Científic-Tècnics de la UB amb un microscopi Hitachi S 2300.

La fotografia de la part superior del full correspon a una vista general de la pólvora, i la de la part inferior correspon a una partícula d'aquesta pólvora.



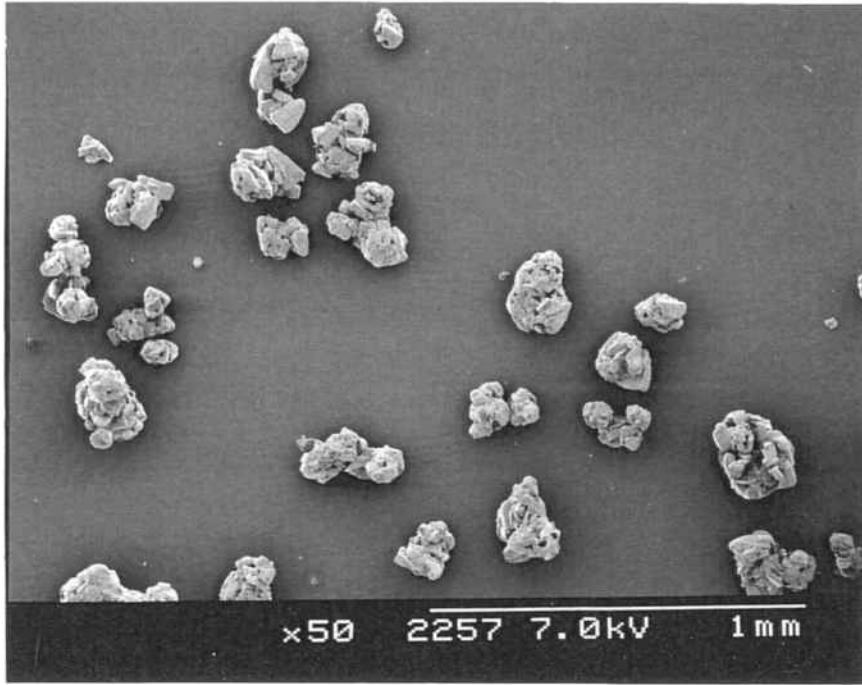


Fig. 26. Lactosa® Fast Flo

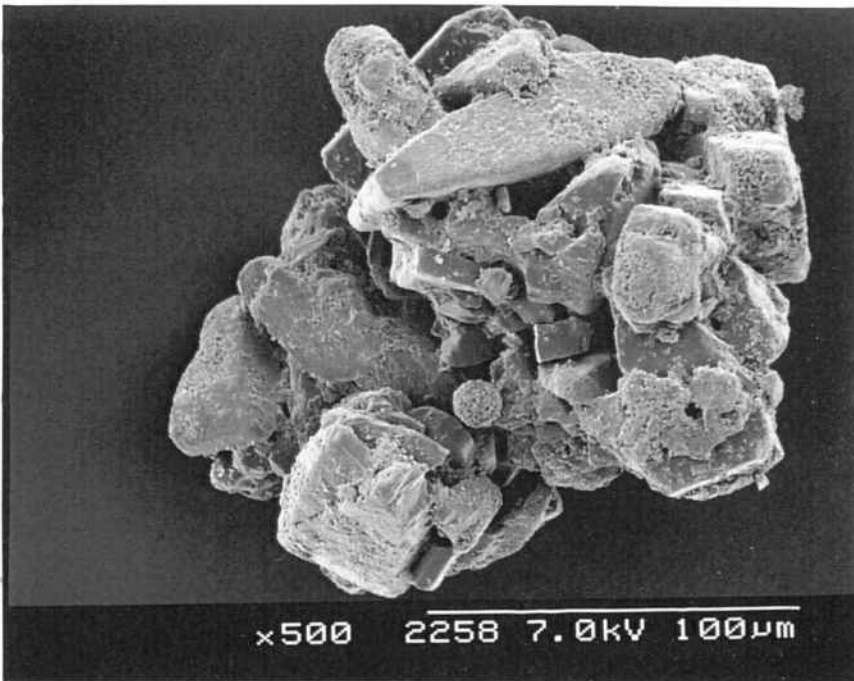


Fig. 27. Lactosa® Fast Flo

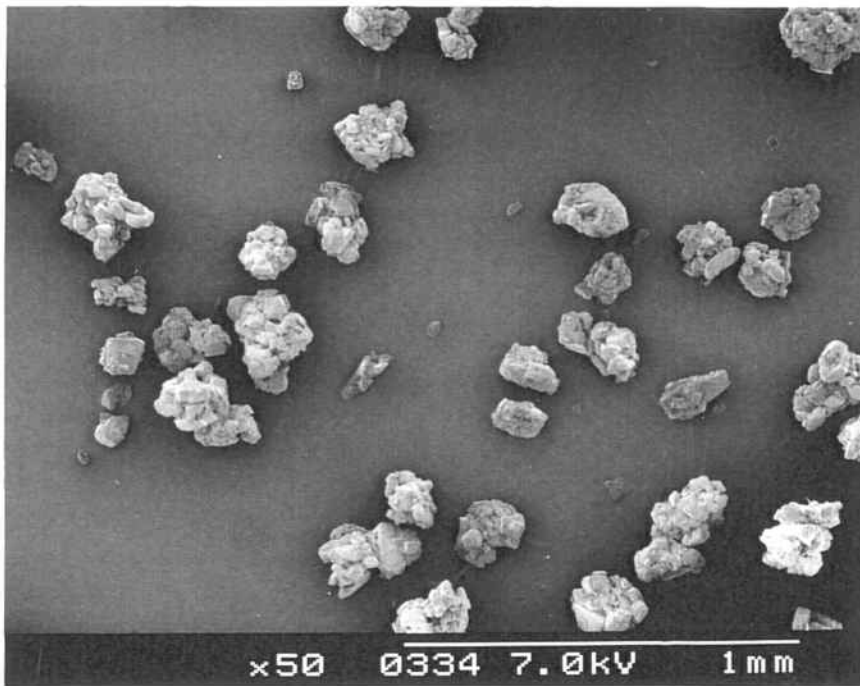


Fig. 28. Tabletose® 70

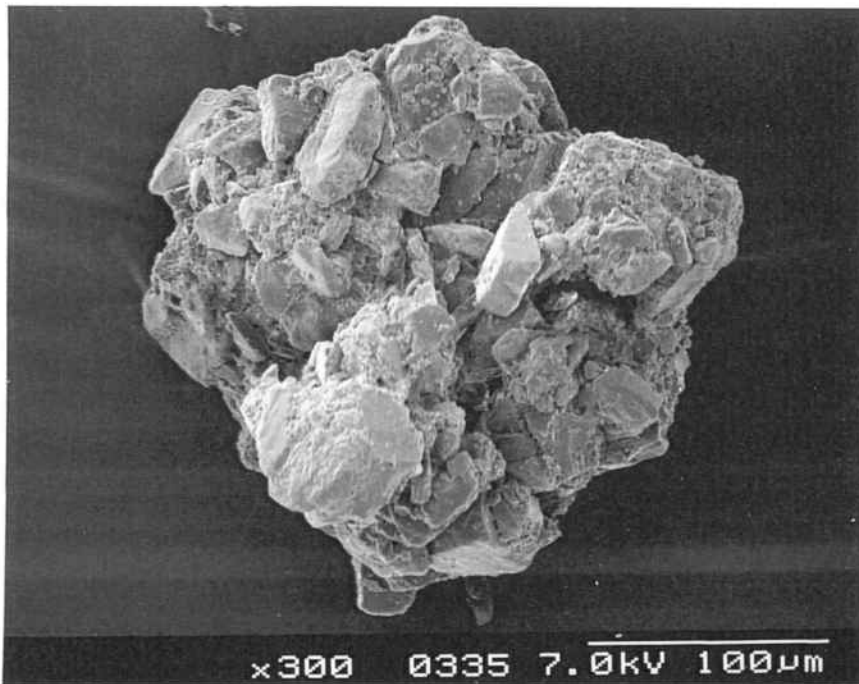


Fig. 29. Tabletose® 70

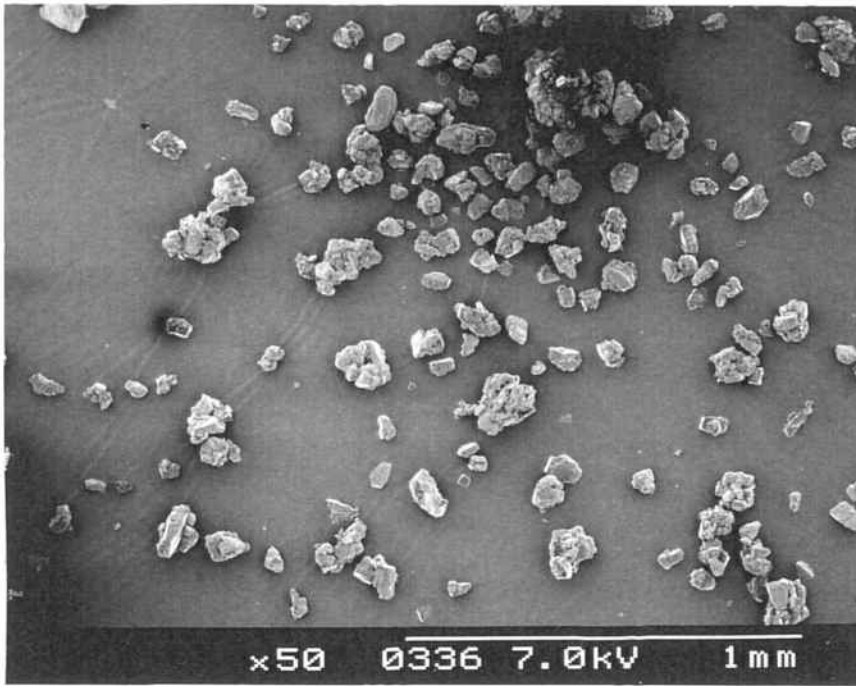


Fig. 30. Tabletose<sup>®</sup> 80

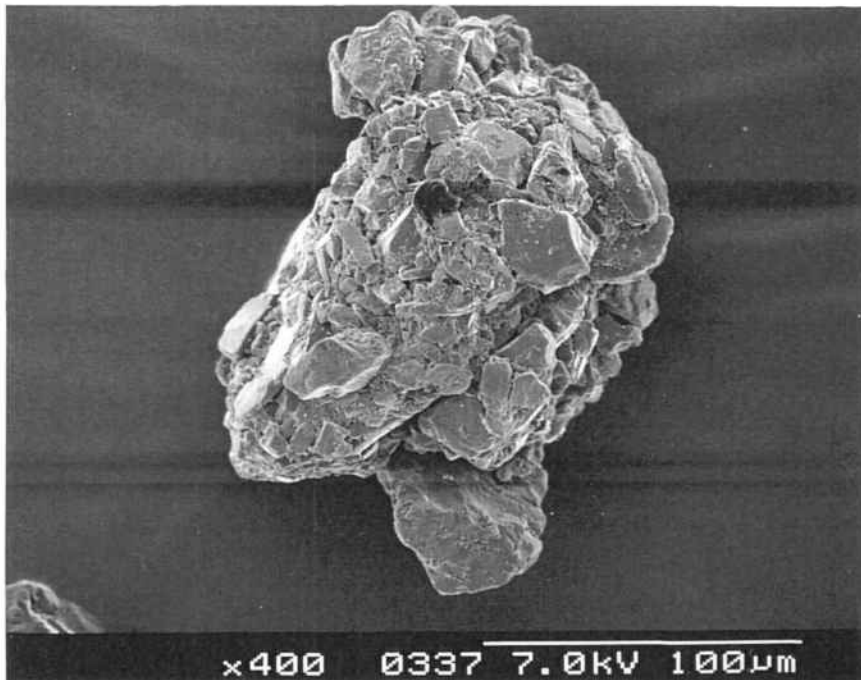


Fig. 31. Tabletose<sup>®</sup> 80

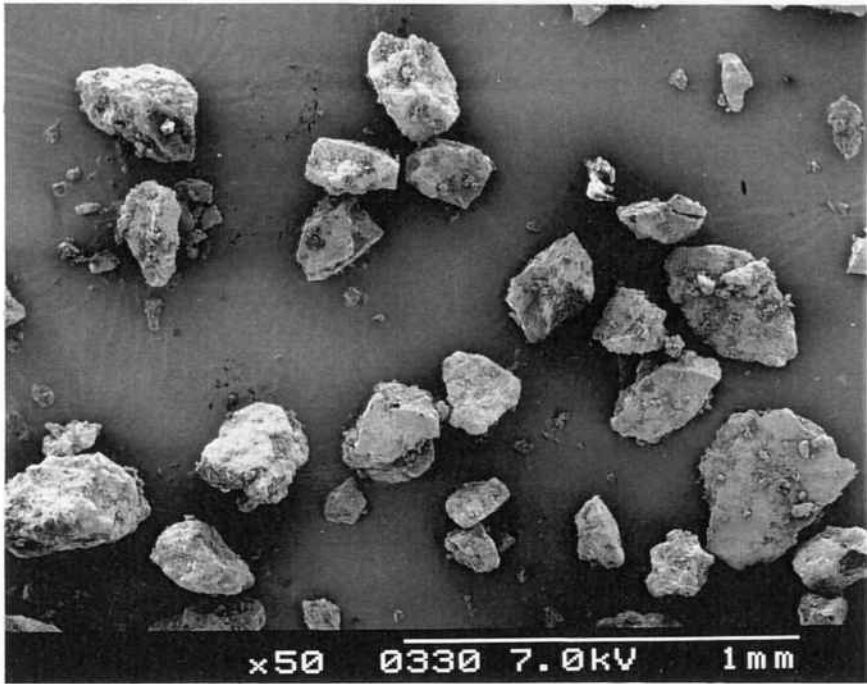


Fig. 32. Pharmatose® DCL 21

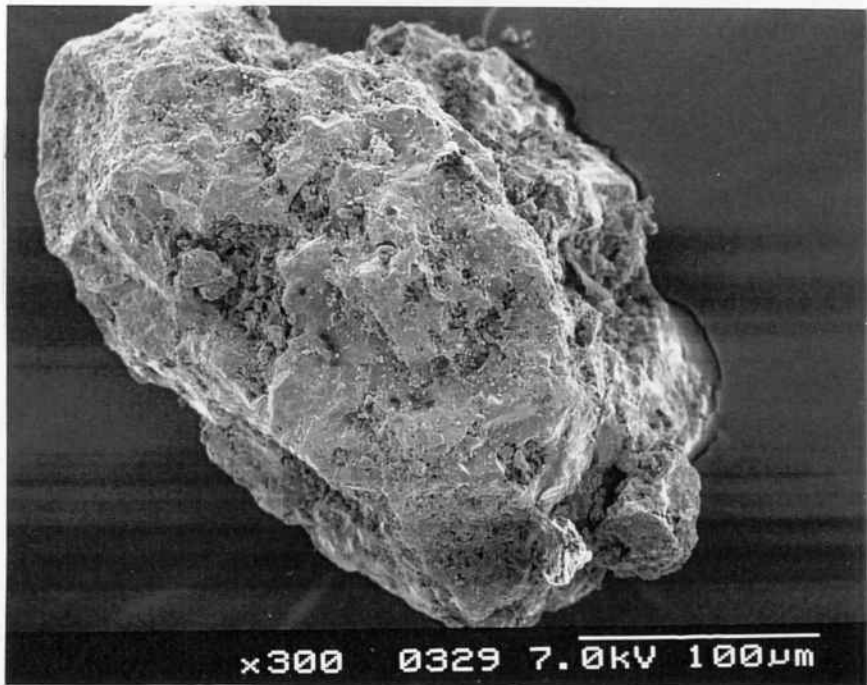


Fig. 33. Pharmatose® DCL 21

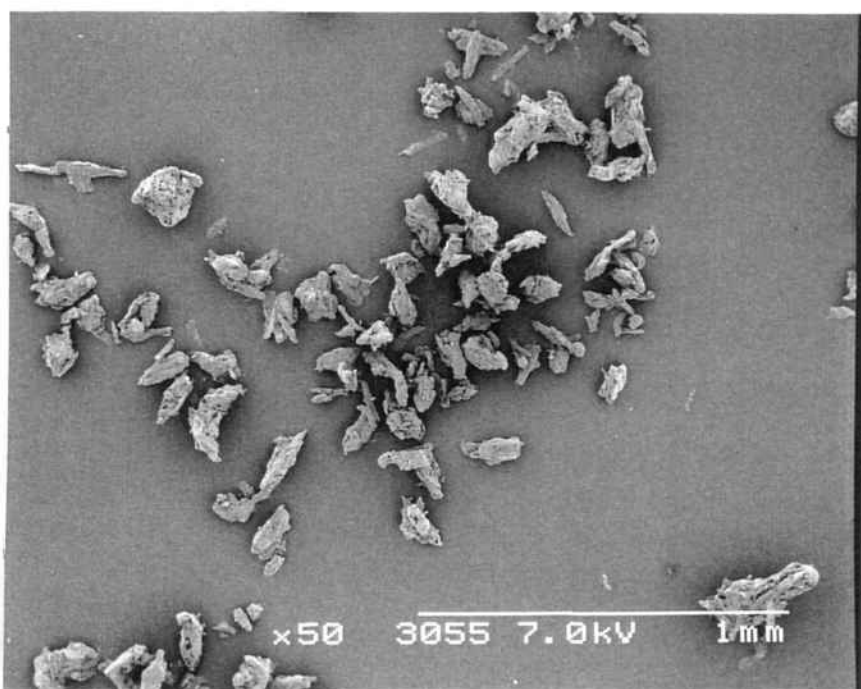


Fig. 34. Avicel® PH 102



Fig. 35. Avicel® PH 102

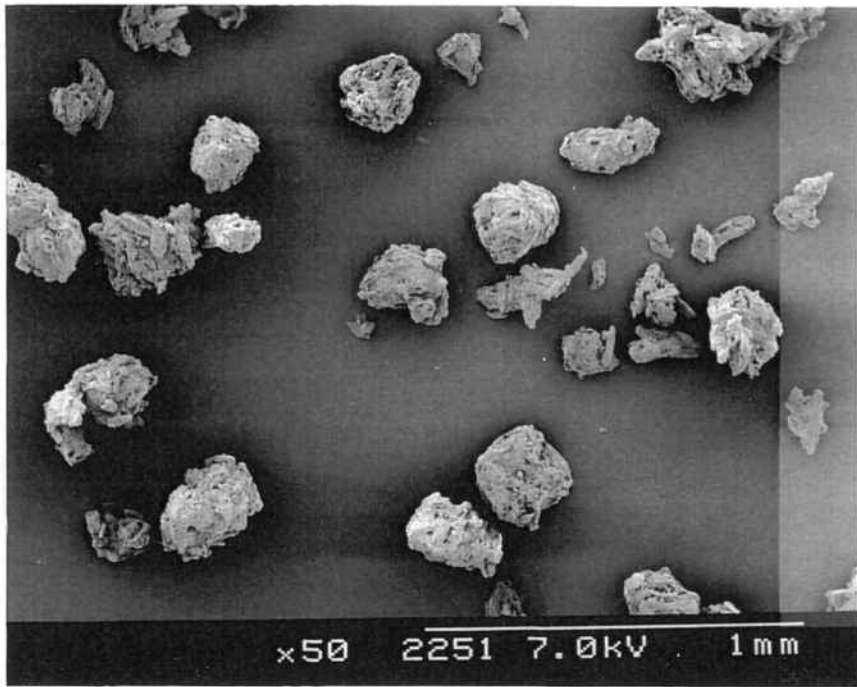


Fig. 36. Avicel® PH 200

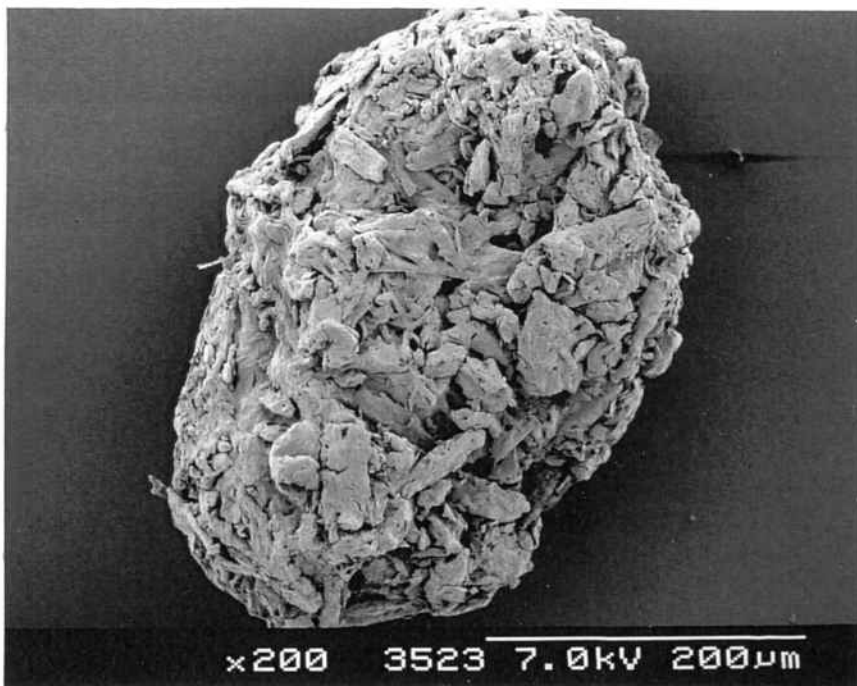


Fig. 37. Avicel® PH 200

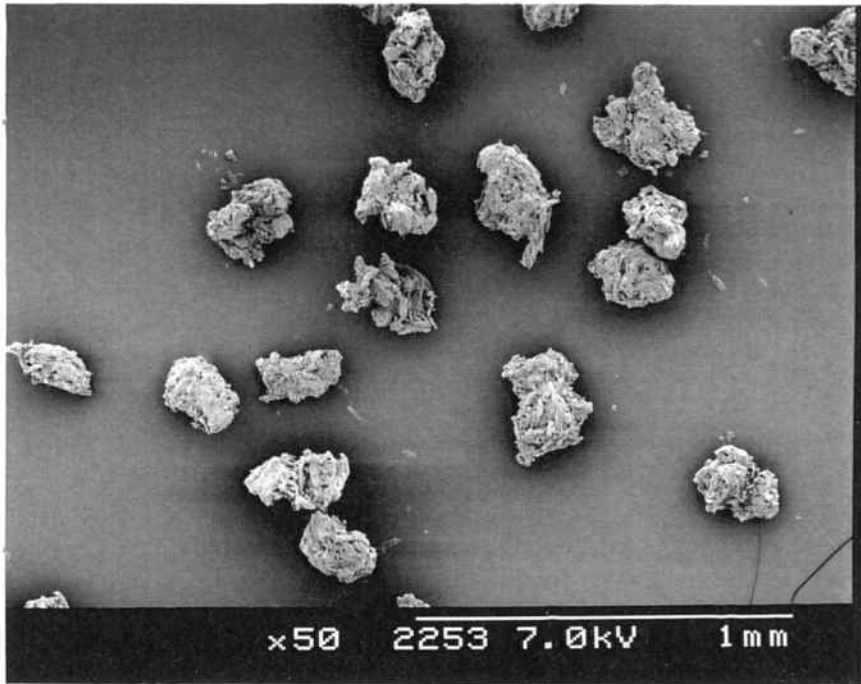


Fig. 38. Avicel® PH 302



Fig. 39. Avicel® PH 302

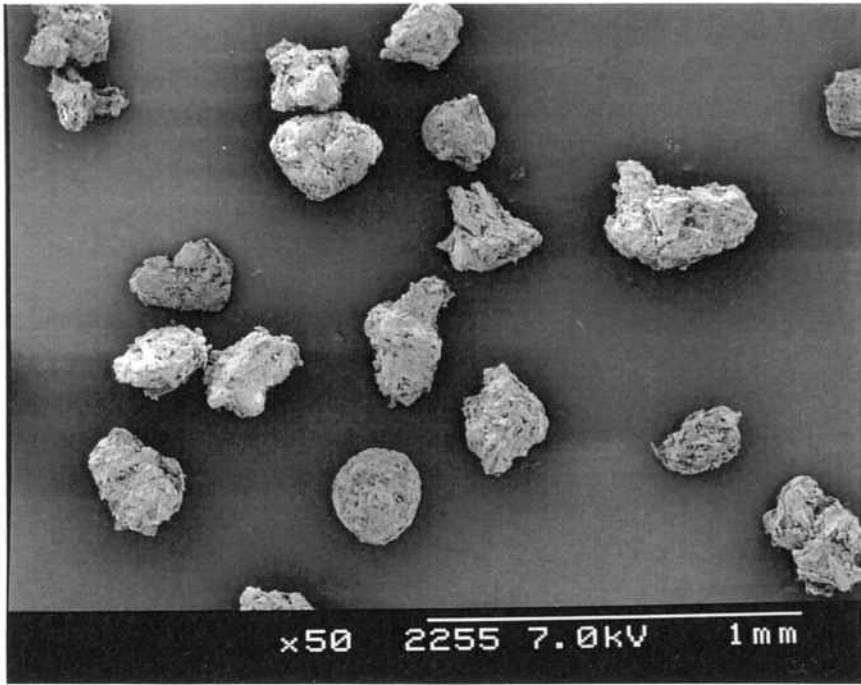


Fig. 40. Emcocel® 90M

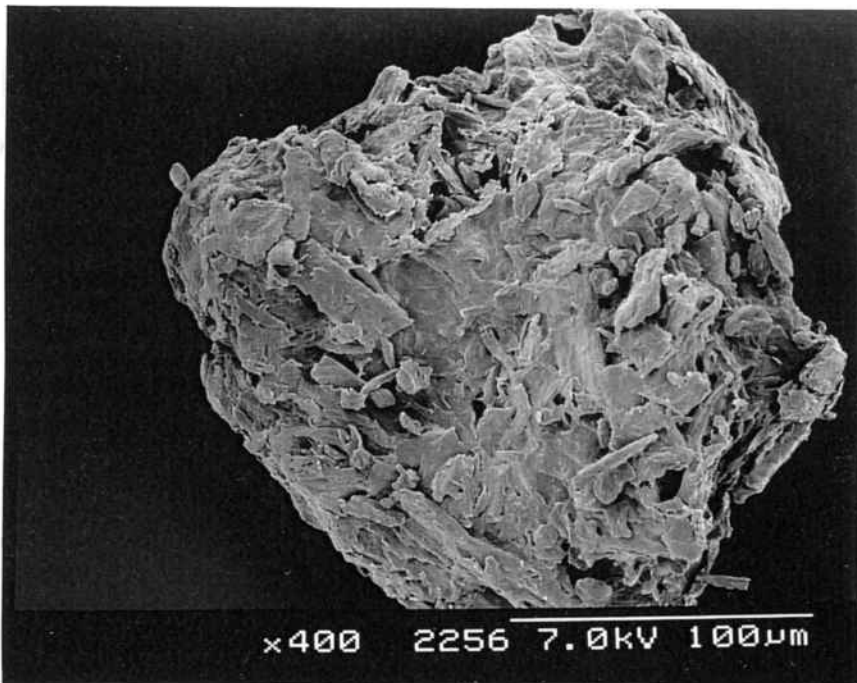


Fig. 41. Emcocel® 90M



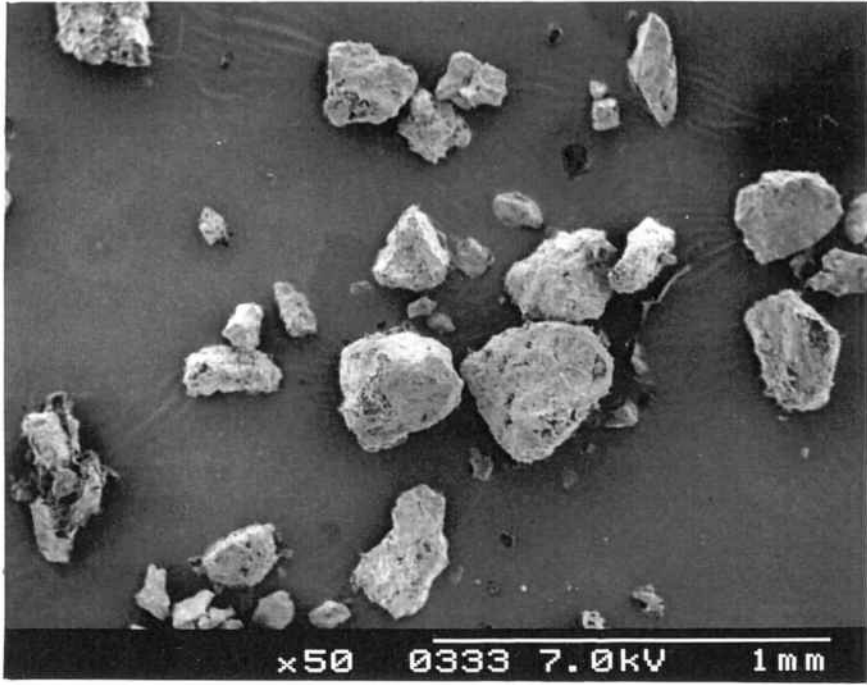


Fig. 42. Neosorb® 60W

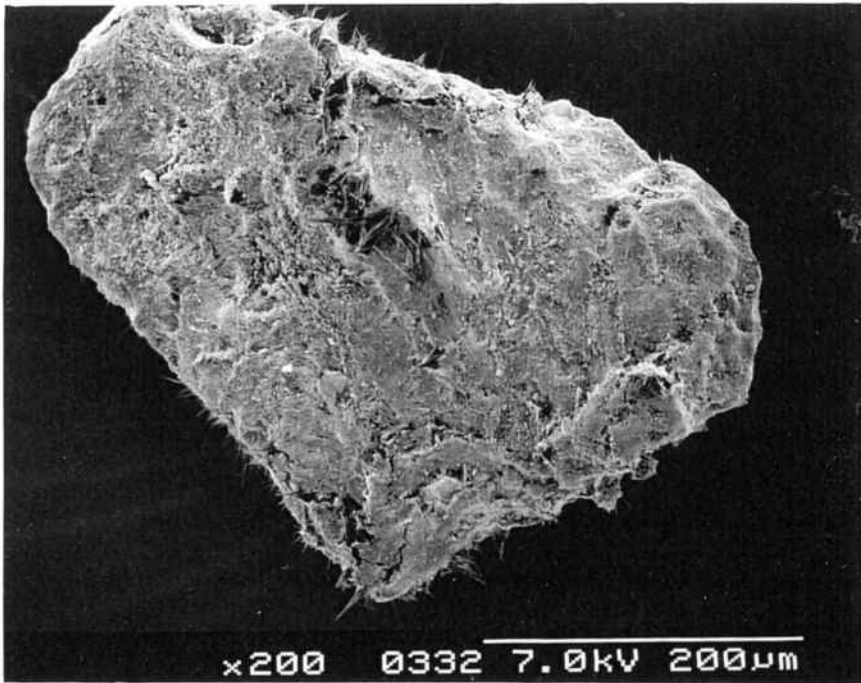


Fig. 43. Neosorb® 60W

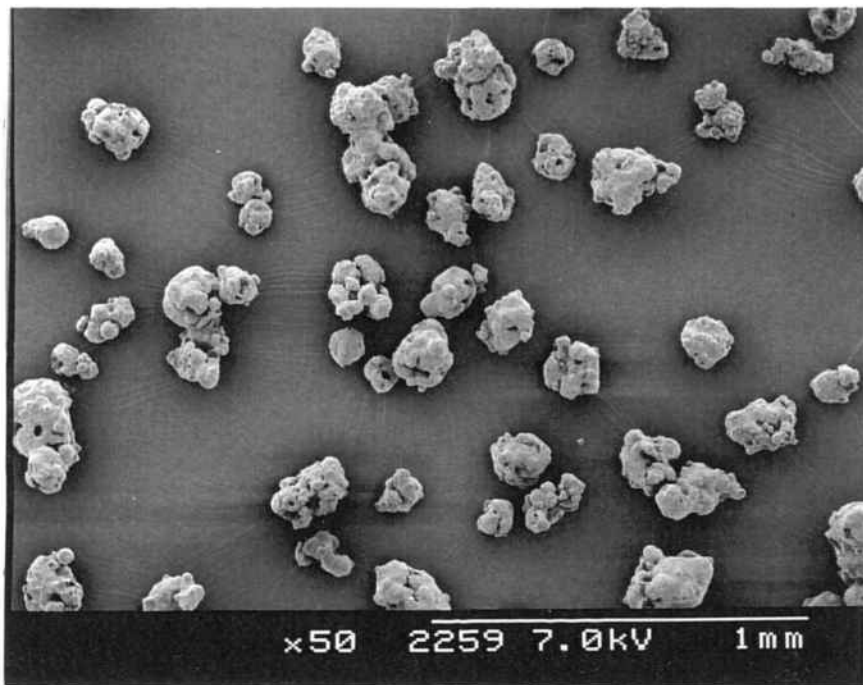


Fig. 44. Pearlitol® SD 200

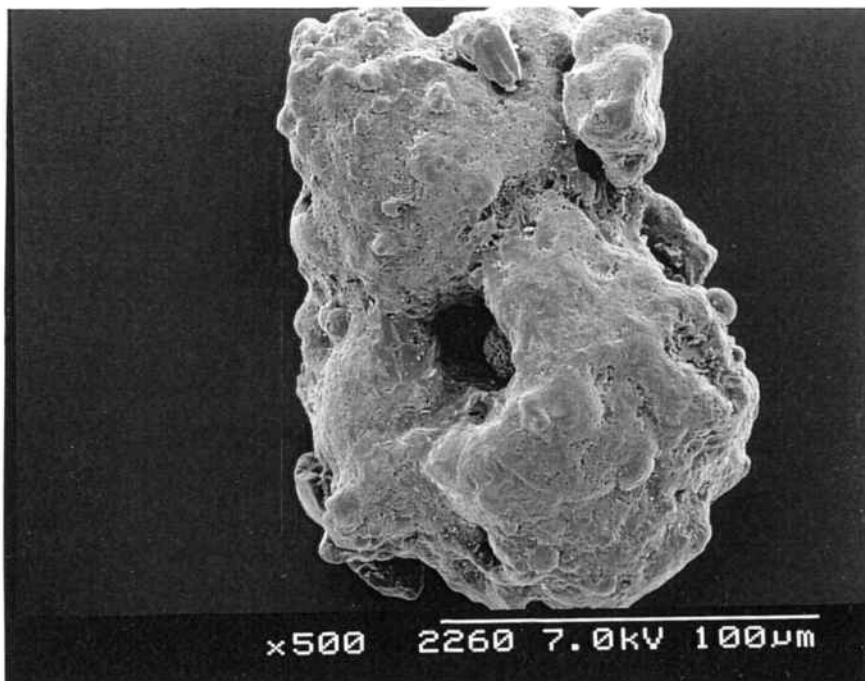


Fig. 45. Pearlitol® SD 200

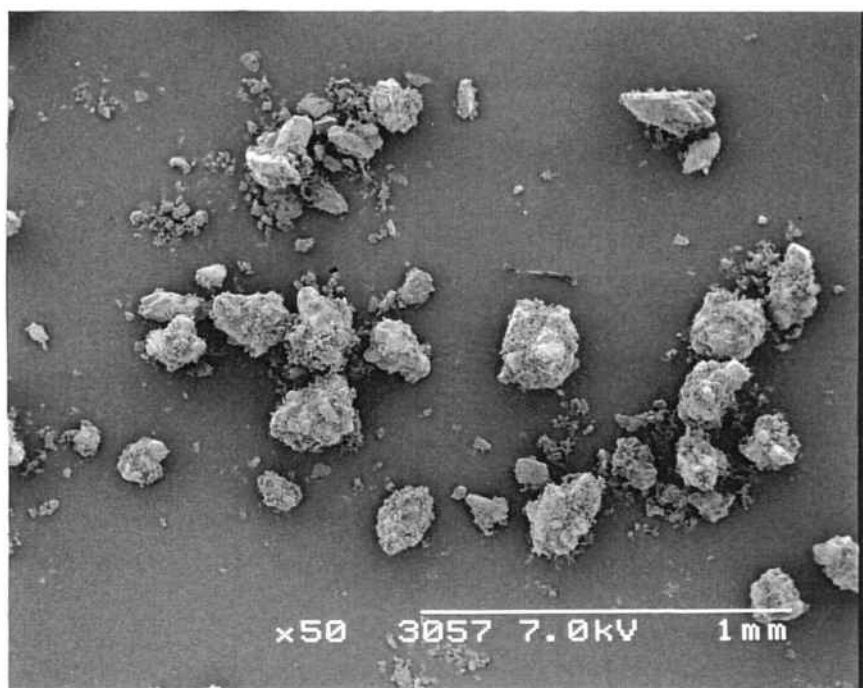


Fig. 46. Emcompress® anhidra



Fig. 47. Emcompress® anhidra

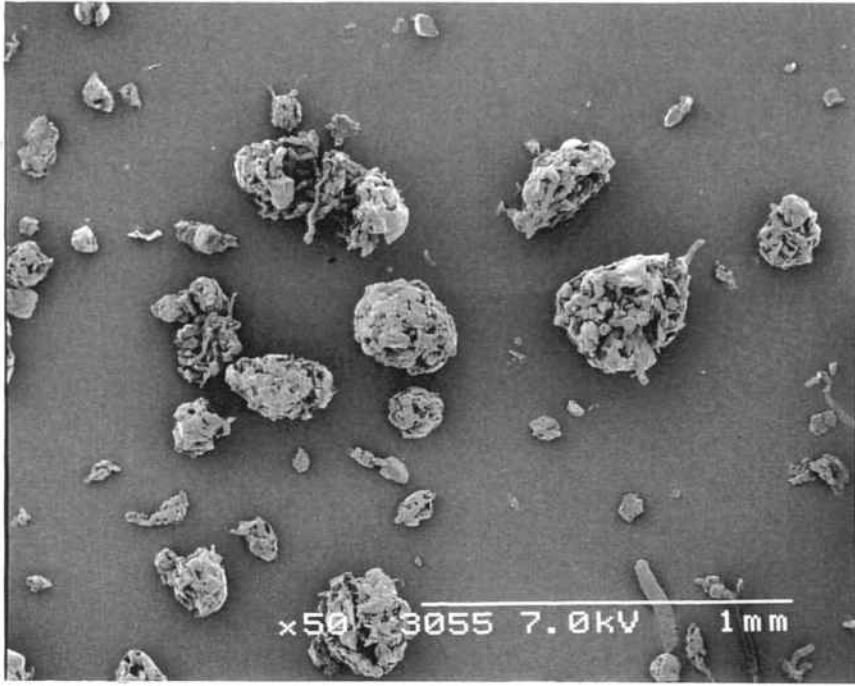


Fig. 50. Cellactose®

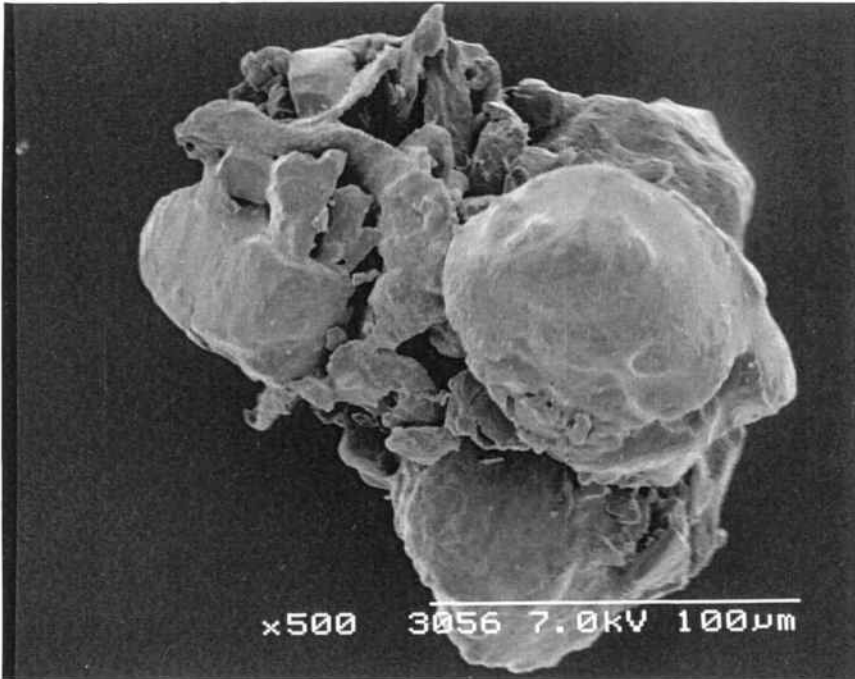


Fig. 51. Cellactose®

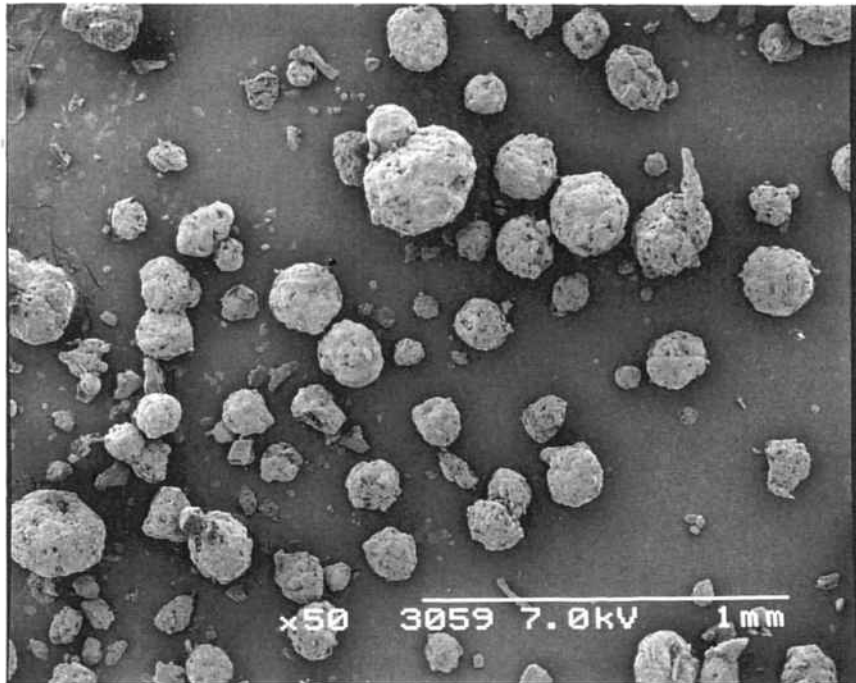


Fig. 52. Microcellac® 100



Fig. 53. Microcellac® 100

## **Comentari de les fotografies**

Les fotografies de les diferents lactoses objecte d'estudi en aquesta memòria (fig. 26-33) permeten veure la diferent forma de partícula de cada una d'elles. Pharmatose® DCL 21 presenta una forma ovalada, una grandària de partícula superior, i una superfície més llisa a la Lactosa® Fast flo i Tabletose® 70 i 80 que presenten una forma més arrodonida i petita, amb més irregularitats en la seva superfície.

Les fotografies de les cel·luloses microcristal·lines (fig. 34-41), permeten veure l'evolució dels Avicel. El primer en aparèixer fou l'Avicel® PH 102 amb una forma allargada i fibrosa característica, i responsable del flux pobre que presenta. Posteriorment aparegué l'Avicel PH 200 amb una forma més esfèrica i més gran per millorar la mancança de flux del primer. Últimament ha fet aparició en el mercat farmacèutic l'Avicel® PH 302 amb una que es diferencia de l'Avicel® PH 102 per una forma més esfèrica, així com una densitat superior.

Pel que a les fotografies dels poliols (fig. 42-45) es pot observar clarament la diferent estructura de les seves partícules així com també la seva grandària. Neosorb® 60W presenta una grandària mitjana de partícula superior, molt més llisa en la seva superfície i una forma més regular, mentre que Pearlitol® SD 200 una forma en general més arrodonida i que presenta una més alta porositat degut a l'estructura de la partícula.

Les figures 46 i 47 que corresponen a l'Emcompress® anhidra (fosfat dicàlcic anhidra) una estructura primària amb gran quantitat de petits cristalls aglomerats. Les partícules presenten en general una grandària important.

Les fotografies dels diferents excipients multifuncionals (fig. 48-53) mostren una forma en general esfèrica de les seves partícules així com permeten observar que no es tracta d'una mescla física sinó que són excipients obtinguts a través de diverses tècniques de granulació

## **II.3.2. ASSAIGS DE COMPRESSIÓ**

### **II.3.2.1. METODOLOGIA APLICADA I RESULTATS**

Es preparen lots de 150 comprimits amb un pes de 200 mg per cadascun d'ells. Les pólvores dels diferents excipients es passen per un tamís de 0.5 mm de malla per evitar possibles aglomeracions del producte.

La mescla de l'excipient de compressió directa i el lubricant -estearat magnèsic- es realitza en un mesclador tipus Túrbula® Wab model T2C a 42 rpm, durant 1 minut.

Les condicions ambientals de treball són de  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  de temperatura i 30-40% d'humitat relativa.

L'ajust de la màquina de comprimir es realitza seguint la següent pauta de treball:

1. Ajustat del volum de la cambra de compressió (pes). Es pesa la pólvora o mescla a estudiar, es carrega de forma manual la matriu i es realitza la compressió. La força de compressió en aquest cas ha de ser suficient per obtenir un compacte sense que es desfaci. Es comprova el pes; si és el desitjat es carrega la tramuja, i es realitzen varies compressions amb la màquina treballant a règim. Es pesen els comprimits per assegurar que el pes és el correcte.
2. Ajust de la força de compressió. En aquest cas la força triada per realitzar l'estudi és una força intermèdia, situada entre la força mínima (força més baixa a la qual es pot aconseguir una forma compactada) i la força màxima (força més elevada a la que pot comprimir la màquina sense que aparegui el fenomen de "gripado") que vindrà definida per les característiques de l'excipient utilitzat.



Determinació de les dues forces: es connecta el sistema d'instrumentació que permet veure a través de l'ordinador les forces realitzades durant la compressió. Es carrega la tramuja amb la pólvora i es fan 25 comprimits. Es rebutgen els 10 primers degut a que la màquina té un cert temps d'acceleració fins que treballa a règim continu, i es determina la força amb els cinc restants. Si la força no és la correcta es modifica el recorregut de l'excèntrica fins aconseguir la força requerida.

Per a la determinació de la força màxima es treballa de la mateixa manera. Un cop tenim les dues forces definides la mitjana serà una força intermèdia entre les dues. L'ajust de la força intermèdia es realitza a la velocitat de 30 comprimits/min.

En la present memòria l'estudi de compressió es realitza a 3 velocitats diferents 30, 45 i 60 comprimits/min.

L'ajust del pes del comprimit es realitza per a cada velocitat estudiada per tal de mantenir el pes dels comprimits constants.

La selecció de la velocitat de comprimir es realitza amb el software original mitjançant el variador de freqüència.

Entre un assaig i un altre, així com en la determinació de les forces i l'ajust de la cambra de comprimir, es neteja la màquina per evitar interferències entre els resultats dels diferents assaigs.

#### **II.3.2.1.1. LACTOSES**

(Lactosa Fast-Flo<sup>®</sup>, Tabletose<sup>®</sup> 70 i 80, Pharmatose<sup>®</sup> DCL 21)

Degut a les característiques intrínseques de les diferents lactoses estudiades i en les condicions establertes en aquest estudi no és possible la compressió en absència de lubricant.

Les dades obtingudes (força del punxó superior, força del punxó inferior i transmissió de forces -R-) dels assaigs realitzats amb un 0.5% d'estearat magnèsic s'exposen en la taula 6.

#### **II.3.2.1.2. CEL·LULOSES MICROCRISTAL·LINES**

(Avicel<sup>®</sup> PH 102, PH 200 PH 302, i Emcomcel<sup>®</sup> 90M).

Els assaigs de compressió de les diferents cel·luloses microcristal·lines en les condicions establertes en el punt II.3.2.1. es realitzen amb dos tipus de mostra:

1. Cel·lulosa microcristal·lina.
2. Cel·lulosa microcristal·lina + 0.5% d'estearat magnèsic.

En la taula 6 s'exposen els resultats obtinguts per a les forces del punxó superior, punxó inferior i el valor de la transmissió entre ells (R).

#### **II.3.2.1.3. POLIOLS**

Neosorb<sup>®</sup> 60W, Pearlitol<sup>®</sup> SD 200

Les característiques pròpies d'aquest excipient impedeixen la seva compressió en absència del lubricant. Els assaigs amb un 0.5% d'estearat magnèsic tampoc

són possibles degut a les adhesions del punxó inferior a la matriu. La compressió es realitza amb una mescla amb un 2% de lubricant.

Les dades referents a la força del punxó superior, força del punxó inferior i la relació entre les dues (R) es mostren en la taula 6

#### **II.3.2.1.4. SAL INORGÀNICA**

Emcompress<sup>®</sup> anhidra.

Aquesta sal inorgànica tampoc és compressible en les condicions establertes en absència de lubricant. Els assaigs es realitzen amb una mescla amb estearat magnèsic al 0.5%.

Els valors obtinguts corresponents a la força del punxó superior, punxó inferior, i la transmissió entre ambdues es mostren en la taula 6

#### **II.3.2.1.5. EXCIPIENTS MULTIFUNCIONALS**

Ludipress<sup>®</sup>, Cellactose<sup>®</sup>, Microcellac<sup>®</sup>

A l'igual que la majoria d'excipients per a compressió directa objecte d'estudi en aquesta memòria, no ha estat possible la compressió de les seves pólvores en absència de lubricant per adhesions del punxó inferior a la matriu que impedeixen el seu retorn. Els assaigs es realitzen amb una mescla de l'excipient i un 0.5% de lubricant.

La taula 6 mostra els valors de les forces realitzades pels dos punxons així com la transmissió entre elles (R).

Taula núm. 6

Excipients	30 comprimits/min.		45 comprimits/min.		60 comprimits/min.		30 comprimits/min.		45 comprimits/min.		60 comprimits/min.	
	força punxó superior (Kp)	força punxó inferior (Kp)	força punxó superior (Kp)	força punxó inferior (Kp)	força punxó superior (Kp)	força punxó inferior (Kp)	força punxó superior (Kp)	força punxó inferior (Kp)	força punxó superior (Kp)	força punxó inferior (Kp)	força punxó superior (Kp)	força punxó inferior (Kp)
Lactosa Fast-fló <sup>®</sup> L	810,84 ± 47,19 (c.v. = 5,81%)	758,96 ± 49,22 (c.v. = 6,48%)	873,16 ± 36,27 (c.v. = 4,15%)	843,39 ± 35,48 (c.v. = 4,20%)	1397,84 ± 94,36 (c.v. = 6,75%)	1387,00 ± 87,93 (c.v. = 6,33%)	0,94 ± 0,04 (c.v. = 4,25%)	0,97 ± 0,02 (c.v. = 2,06%)	0,94 ± 0,04 (c.v. = 4,25%)	0,97 ± 0,02 (c.v. = 2,06%)	0,94 ± 0,04 (c.v. = 4,25%)	0,99 ± 0,05 (c.v. = 5,05%)
Tabletose <sup>®</sup> 70 L	950,07 ± 24,74 (c.v. = 2,60%)	939,56 ± 29,49 (c.v. = 3,13%)	1088,74 ± 89,30 (c.v. = 8,20%)	1077,82 ± 84,40 (c.v. = 7,83%)	1122,99 ± 42,81 (c.v. = 3,79%)	1109,52 ± 39,01 (c.v. = 3,51%)	0,99 ± 0,03 (c.v. = 3,03%)	0,99 ± 0,03 (c.v. = 3,03%)	0,99 ± 0,03 (c.v. = 3,03%)	0,99 ± 0,03 (c.v. = 3,03%)	0,99 ± 0,03 (c.v. = 3,03%)	0,99 ± 0,02 (c.v. = 2,02%)
Tabletose <sup>®</sup> 80 L	972,60 ± 25,58 (c.v. = 2,63%)	950,90 ± 28,50 (c.v. = 2,99%)	1088,93 ± 28,50 (c.v. = 2,61%)	1088,17 ± 30,14 (c.v. = 2,77%)	1196,85 ± 50,24 (c.v. = 4,19%)	1188,60 ± 43,82 (c.v. = 3,68%)	0,98 ± 0,04 (c.v. = 4,04%)	1,00 ± 0,02 (c.v. = 2,00%)	0,98 ± 0,04 (c.v. = 4,04%)	1,00 ± 0,02 (c.v. = 2,00%)	0,98 ± 0,04 (c.v. = 4,04%)	0,99 ± 0,05 (c.v. = 5,05%)
Pharmatose <sup>®</sup> DCL 21 L	1005,82 ± 31,21 (c.v. = 3,10%)	998,84 ± 33,20 (c.v. = 3,32%)	1174,99 ± 47,99 (c.v. = 4,08%)	1159,55 ± 43,35 (c.v. = 3,73%)	940,72 ± 52,33 (c.v. = 5,56%)	934,72 ± 46,71 (c.v. = 4,99%)	0,99 ± 0,03 (c.v. = 3,03%)	0,99 ± 0,03 (c.v. = 3,03%)	0,99 ± 0,03 (c.v. = 3,03%)	0,99 ± 0,03 (c.v. = 3,03%)	0,99 ± 0,03 (c.v. = 3,03%)	0,99 ± 0,02 (c.v. = 2,02%)
Avicel <sup>®</sup> PH 102 s/L	853,79 ± 22,03 (c.v. = 2,58%)	841,93 ± 24,95 (c.v. = 2,96%)	1246,67 ± 29,46 (c.v. = 2,36%)	1224,78 ± 30,09 (c.v. = 2,45%)	1169,22 ± 35,82 (c.v. = 3,06%)	1152,19 ± 33,58 (c.v. = 2,91%)	0,99 ± 0,04 (c.v. = 4,04%)	0,98 ± 0,03 (c.v. = 3,06%)	0,99 ± 0,04 (c.v. = 4,04%)	0,98 ± 0,03 (c.v. = 3,06%)	0,99 ± 0,04 (c.v. = 4,04%)	0,99 ± 0,04 (c.v. = 4,04%)
Avicel <sup>®</sup> PH 102 L	1004,31 ± 35,73 (c.v. = 3,55%)	980,99 ± 27,32 (c.v. = 2,78%)	1350,28 ± 37,96 (c.v. = 2,81%)	1285,16 ± 31,20 (c.v. = 2,42%)	695,47 ± 27,02 (c.v. = 3,88%)	677,99 ± 37,64 (c.v. = 5,51%)	0,98 ± 0,05 (c.v. = 5,10%)	0,95 ± 0,06 (c.v. = 6,31%)	0,98 ± 0,05 (c.v. = 5,10%)	0,95 ± 0,06 (c.v. = 6,31%)	0,98 ± 0,05 (c.v. = 5,10%)	0,97 ± 0,06 (c.v. = 6,18%)
Avicel <sup>®</sup> PH 200 s/L	986,06 ± 30,00 (c.v. = 3,41%)	875,65 ± 34,67 (c.v. = 3,95%)	878,61 ± 22,57 (c.v. = 2,56%)	789,20 ± 28,97 (c.v. = 3,67%)	636,79 ± 20,58 (c.v. = 3,23%)	537,00 ± 24,76 (c.v. = 4,61%)	0,96 ± 0,06 (c.v. = 6,25%)	0,97 ± 0,04 (c.v. = 4,12%)	0,96 ± 0,06 (c.v. = 6,25%)	0,97 ± 0,04 (c.v. = 4,12%)	0,96 ± 0,06 (c.v. = 6,25%)	0,96 ± 0,04 (c.v. = 4,16%)
Avicel <sup>®</sup> PH 200 L	1078,24 ± 28,78 (c.v. = 2,66%)	1031,04 ± 31,75 (c.v. = 3,07%)	1109,03 ± 38,74 (c.v. = 3,49%)	1075,01 ± 2,95 (c.v. = 2,95%)	1090,02 ± 35,46 (c.v. = 3,19%)	1050,70 ± 33,37 (c.v. = 3,17%)	0,96 ± 0,04 (c.v. = 4,16%)	0,97 ± 0,02 (c.v. = 2,06%)	0,96 ± 0,04 (c.v. = 4,16%)	0,97 ± 0,02 (c.v. = 2,06%)	0,96 ± 0,04 (c.v. = 4,16%)	0,96 ± 0,04 (c.v. = 4,16%)
Avicel <sup>®</sup> PH 302 s/L	1095,13 ± 35,73 (c.v. = 3,26%)	940,58 ± 34,95 (c.v. = 3,71%)	1568,00 ± 67,61 (c.v. = 4,31%)	1324,43 ± 95,66 (c.v. = 7,22%)	1457,20 ± 46,44 (c.v. = 3,18%)	1226,58 ± 45,45 (c.v. = 3,70%)	0,86 ± 0,02 (c.v. = 2,32%)	0,84 ± 0,03 (c.v. = 3,57%)	0,86 ± 0,02 (c.v. = 2,32%)	0,84 ± 0,03 (c.v. = 3,57%)	0,86 ± 0,02 (c.v. = 2,32%)	0,84 ± 0,02 (c.v. = 2,38%)
Avicel <sup>®</sup> PH 302 L	1299,32 ± 48,25 (c.v. = 3,71%)	1224,57 ± 45,67 (c.v. = 3,72%)	2099,25 ± 78,84 (c.v. = 3,75%)	2007,15 ± 66,55 (c.v. = 3,31%)	2199,16 ± 78,43 (c.v. = 3,56%)	2083,26 ± 70,31 (c.v. = 3,37%)	0,94 ± 0,04 (c.v. = 4,25%)	0,96 ± 0,04 (c.v. = 4,16%)	0,94 ± 0,04 (c.v. = 4,25%)	0,96 ± 0,04 (c.v. = 4,16%)	0,95 ± 0,03 (c.v. = 3,15%)	0,95 ± 0,03 (c.v. = 3,15%)
Emcocel <sup>®</sup> 90M s/L	657,37 ± 20,12 (c.v. = 3,06%)	565,58 ± 22,44 (c.v. = 3,96%)	767,82 ± 19,90 (c.v. = 2,59%)	682,56 ± 22,35 (c.v. = 3,37%)	619,24 ± 34,22 (c.v. = 5,52%)	520,16 ± 33,31 (c.v. = 6,40)	0,86 ± 0,02 (c.v. = 2,32%)	0,86 ± 0,03 (c.v. = 3,48%)	0,86 ± 0,02 (c.v. = 2,32%)	0,86 ± 0,03 (c.v. = 3,48%)	0,84 ± 0,02 (c.v. = 2,38%)	0,84 ± 0,02 (c.v. = 2,38%)
Emcocel <sup>®</sup> 90M L	951,64 ± 25,01 (c.v. = 2,62%)	931,57 ± 33,13 (c.v. = 3,55%)	1458,14 ± 44,47 (c.v. = 3,04%)	1348,81 ± 36,55 (c.v. = 2,70%)	678,34 ± 34,10 (c.v. = 5,02%)	652,16 ± 31,49 (c.v. = 4,82%)	0,97 ± 0,01 (c.v. = 1,03%)	0,92 ± 0,05 (c.v. = 5,43%)	0,97 ± 0,01 (c.v. = 1,03%)	0,92 ± 0,05 (c.v. = 5,43%)	0,96 ± 0,03 (c.v. = 3,12%)	0,96 ± 0,03 (c.v. = 3,12%)
Neosorb <sup>®</sup> 60W L	1392,28 ± 49,32 (c.v. = 3,54%)	1385,72 ± 57,81 (c.v. = 4,17%)	1276,47 ± 47,35 (c.v. = 3,70%)	1261,46 ± 51,17 (c.v. = 4,05%)	1169,37 ± 52,50 (c.v. = 4,48%)	1164,87 ± 30,52 (c.v. = 2,62%)	1,00 ± 0,04 (c.v. = 4,00%)	0,99 ± 0,04 (c.v. = 4,04%)	1,00 ± 0,04 (c.v. = 4,00%)	0,99 ± 0,04 (c.v. = 4,04%)	1,00 ± 0,02 (c.v. = 2,00%)	1,00 ± 0,02 (c.v. = 2,00%)
Pearfitol <sup>®</sup> SD 200 L	1163,19 ± 31,50 (c.v. = 2,70%)	1080,81 ± 41,85 (c.v. = 3,85%)	717,74 ± 31,40 (c.v. = 4,37%)	645,26 ± 36,07 (c.v. = 5,59%)	652,41 ± 33,16 (c.v. = 5,08%)	612,07 ± 43,56 (c.v. = 7,11%)	0,93 ± 0,02 (c.v. = 2,15%)	0,90 ± 0,02 (c.v. = 2,22%)	0,93 ± 0,02 (c.v. = 2,15%)	0,90 ± 0,02 (c.v. = 2,22%)	0,94 ± 0,02 (c.v. = 2,12%)	0,94 ± 0,02 (c.v. = 2,12%)
Emcocompress <sup>®</sup> anhidra L	1338,44 ± 29,39 (c.v. = 2,19%)	1157,08 ± 32,98 (c.v. = 2,85%)	1178,06 ± 38,65 (c.v. = 3,28%)	1137,13 ± 44,88 (c.v. = 3,94%)	1710,57 ± 84,82 (c.v. = 4,95%)	1685,00 ± 70,17 (c.v. = 4,21%)	0,94 ± 0,03 (c.v. = 0,319%)	0,97 ± 0,02 (c.v. = 2,06%)	0,94 ± 0,03 (c.v. = 0,319%)	0,97 ± 0,02 (c.v. = 2,06%)	0,97 ± 0,04 (c.v. = 4,12%)	0,97 ± 0,04 (c.v. = 4,12%)
Ludipress <sup>®</sup> L	1060,45 ± 30,62 (c.v. = 2,88%)	1041,69 ± 36,90 (c.v. = 3,54%)	964,13 ± 32,08 (c.v. = 3,32%)	942,09 ± 37,28 (c.v. = 3,95%)	1013,17 ± 42,77 (c.v. = 4,22%)	992,64 ± 45,63 (c.v. = 4,59%)	0,98 ± 0,02 (c.v. = 2,04%)	0,98 ± 0,03 (c.v. = 3,08%)	0,98 ± 0,02 (c.v. = 2,04%)	0,98 ± 0,03 (c.v. = 3,08%)	0,98 ± 0,04 (c.v. = 2,04%)	0,98 ± 0,04 (c.v. = 2,04%)
Cellactose <sup>®</sup> L	1092,51 ± 54,15 (c.v. = 4,95%)	1073,77 ± 55,31 (c.v. = 5,15%)	975,32 ± 47,04 (c.v. = 4,82%)	958,09 ± 50,80 (c.v. = 5,28%)	755,96 ± 66,05 (c.v. = 8,73%)	735,56 ± 67,33 (c.v. = 9,15%)	0,98 ± 0,03 (c.v. = 3,06%)	0,96 ± 0,03 (c.v. = 3,06%)	0,98 ± 0,03 (c.v. = 3,06%)	0,96 ± 0,03 (c.v. = 3,06%)	0,97 ± 0,05 (c.v. = 5,15%)	0,97 ± 0,05 (c.v. = 5,15%)
Microcellac <sup>®</sup> 100 L	938,20 ± 58,95 (c.v. = 6,28%)	936,03 ± 63,98 (c.v. = 6,83%)	1749,00 ± 124,91 (c.v. = 7,14%)	1664,10 ± 112,54 (c.v. = 6,76%)	1577,29 ± 132,28 (c.v. = 8,38%)	1502,79 ± 125,23 (c.v. = 8,33%)	1,00 ± 0,04 (c.v. = 4,00%)	0,95 ± 0,02 (c.v. = 2,10%)	1,00 ± 0,04 (c.v. = 4,00%)	0,95 ± 0,02 (c.v. = 2,10%)	0,95 ± 0,02 (c.v. = 2,10%)	0,95 ± 0,02 (c.v. = 2,10%)

Expressió de resultats:  $\bar{x} \pm \sigma_{n-1}$  (c.v. = %)

NOTA: on L: excipient més lubricant; on s/L: excipient sense lubricant

### II.3.2.2. DISCUSSIÓ

Per a facilitar la interpretació dels resultats de la taula 6 corresponents als diferents assaigs de compressió realitzats, es mostra gràficament la força realitzada pel punxó superior respecte la velocitat.

## LACTOSES

### *Lactosa Fast Flo®*

És una lactosa "spray dried" constituïda per  $\alpha$ -lactosa monohidratada i fraccions de lactosa amorfa que són les responsables de la bona compactabilitat.

El procés de consolidació durant la compressió de la Lactosa Fast Flo® es realitza per fragmentació. La fragmentació és un procés de deformació permanent que té lloc en l'inici de la segona fase del procés de compressió.

També és important destacar les propietats aglutinants d'aquest excipient. Aquesta característica explica l'increment de la força obtingut (fig. 54).

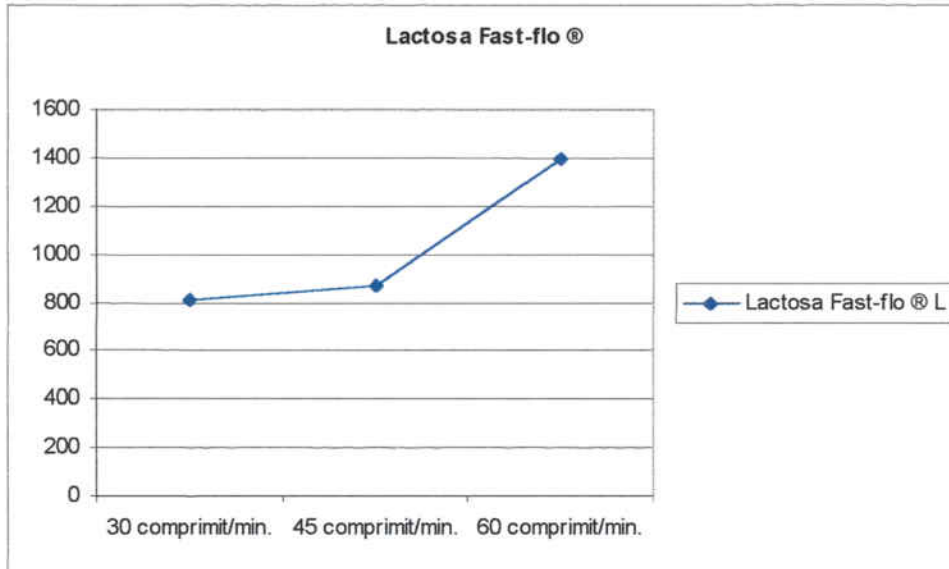
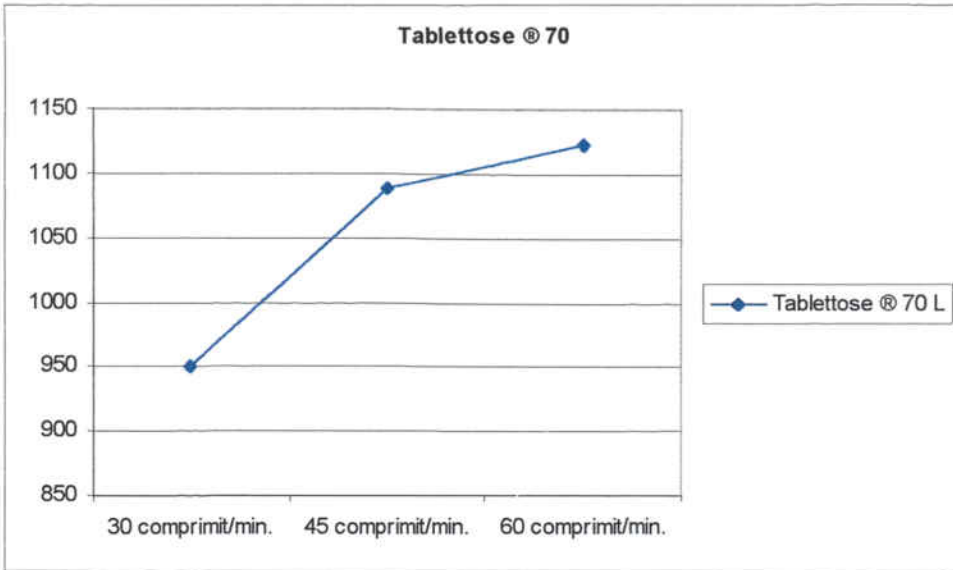


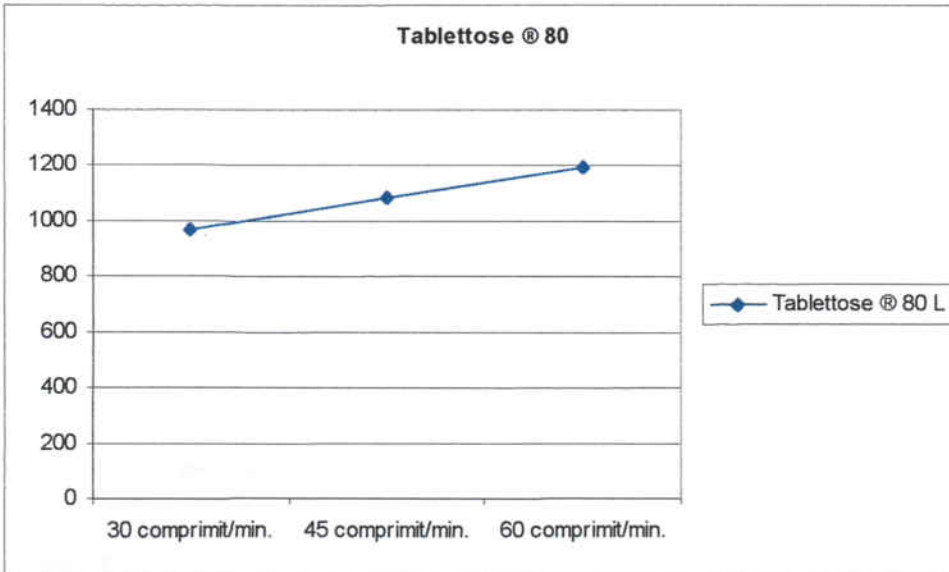
Fig. 54.

### **Tabletose® 70 i 80**

El Tabletose® està constituït per  $\alpha$ -lactosa monohidratada. El comportament predominant de consolidació en la compressió d'aquest tipus de lactosa és el de fragmentació. Té també certes propietats aglutinants però inferiors a les de la lactosa "spray dried". La influència de la velocitat és pràcticament nul·la, però amb una certa tendència a un augment de la força a mesura que la velocitat s'incrementa (fig. 55 i 56).



**Fig. 55**



**Fig. 56.**

## Pharmatose® DCL 21

La naturalesa d'aquest excipient és el de  $\beta$ -lactosa anhidra. En la compressió, la  $\beta$ -lactosa anhidra pateix un comportament de fragmentació enfront la força aplicada. A mesura que s'incrementa la velocitat de compressió disminueix el temps de contacte entre el punxó i la pólvora, i per tant, la consolidació no és completa.

A les velocitats de 30 i 45 comprimits/min i a la força establerta durant l'assaig, s'observa un increment de la mateixa.

Quan la velocitat de compressió és de 60 comprimits/min s'observa una disminució de la força respecte a la de 45 comprimits/min degut a una disminució del temps de contacte que no permet arribar a la consolidació total del comprimit (fig. 57).

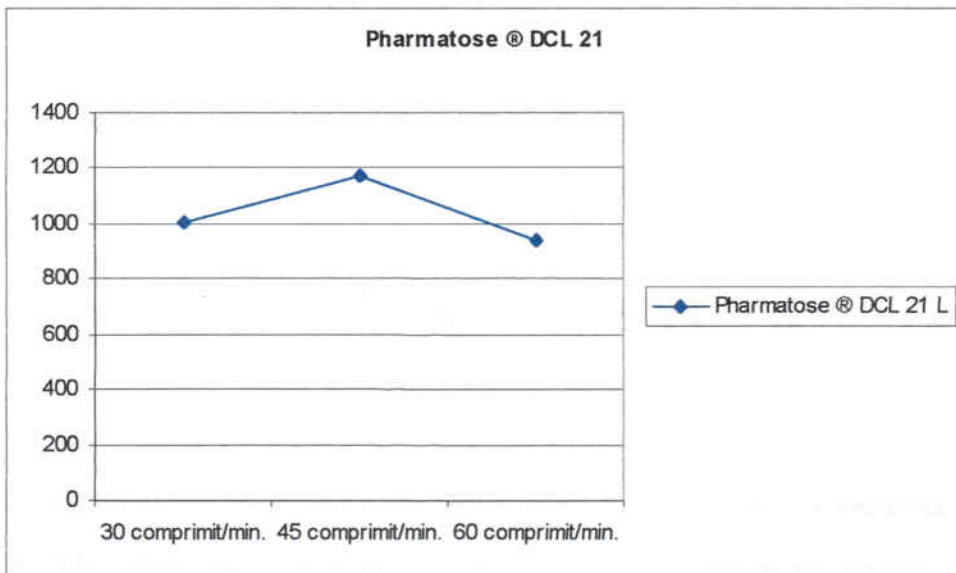


Fig. 57



## **CEL·LULOSES MICROCRISTAL·LINES**

### ***Avicel® PH 102, Avicel® PH200, Avicel® PH 302 i Emcocel® 90M***

La consolidació de les cel·luloses microcristal·lines en general té lloc a través d'un procés de deformació plàstica.

L'Avicel® PH 102, PH 302 i l'Emcocel® 90M presenten un comportament similar enfront la velocitat (fig. 58-60).

En augmentar la velocitat de 30 a 45 comprimits/min s'observa un increment important de la força de compressió. Hi ha una uniformitat en l'omplert de la matriu i una molt bona reorganització de les partícules.

Quan s'incrementa la velocitat disminueix la densificació de la pólvora, la uniformitat no és tan bona, tampoc ho és la reorganització i es produeix una disminució de la força per a un mateix pes.

En augmentar la velocitat disminueix la proporció de deformació plàstica ja que aquesta és dependent del temps. El temps de contacte entre punxó i pólvora disminueix i es manifesta amb una disminució de la força.

Tot i que hi ha una bona transmissió de les forces sense lubricant, la presència d'aquest millora la transmissió de força en el llit del pols i per tant s'incrementa els valors de força respecte als assaigs amb absència de lubricant.

L'Emcocel® 90M presenta valors més baixos respecte l'Avicel® PH 102 degut a una menor compressibilitat per diferències en la estructura. S'han d'aplicar forces superiors per aconseguir els mateixos resultats. L'Avicel® PH 102 presenta una estructura allargada i fibrosa formant reticles, com es pot observar en la fig.35. En aquest excipient amb una força mínima s'aconsegueix el procés de reorganització de les partícules,

mentre que en l'Emcocel<sup>®</sup> 90M per la seva forma esfèrica, es necessita una força superior per a establir els ponts d'unió interparticulars.

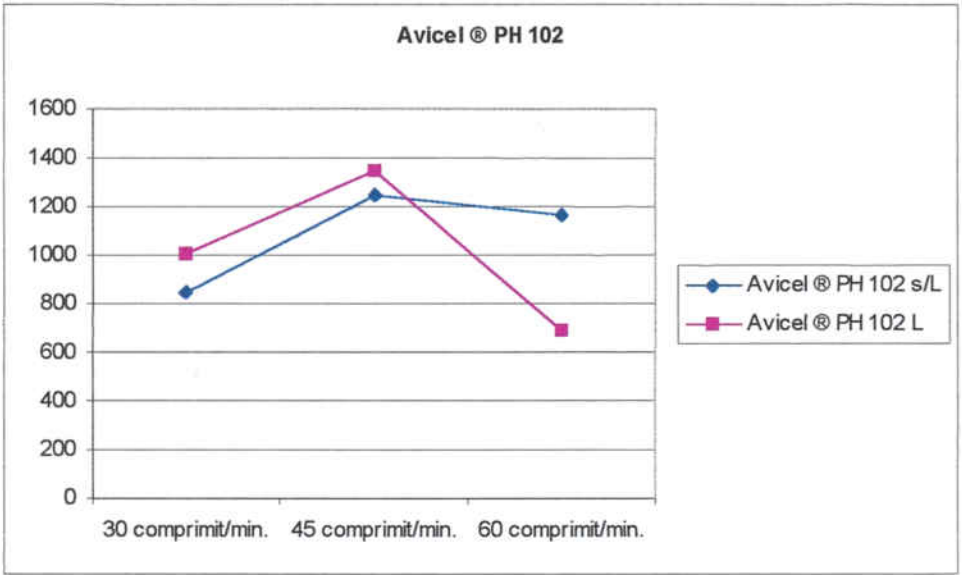


Fig. 58.

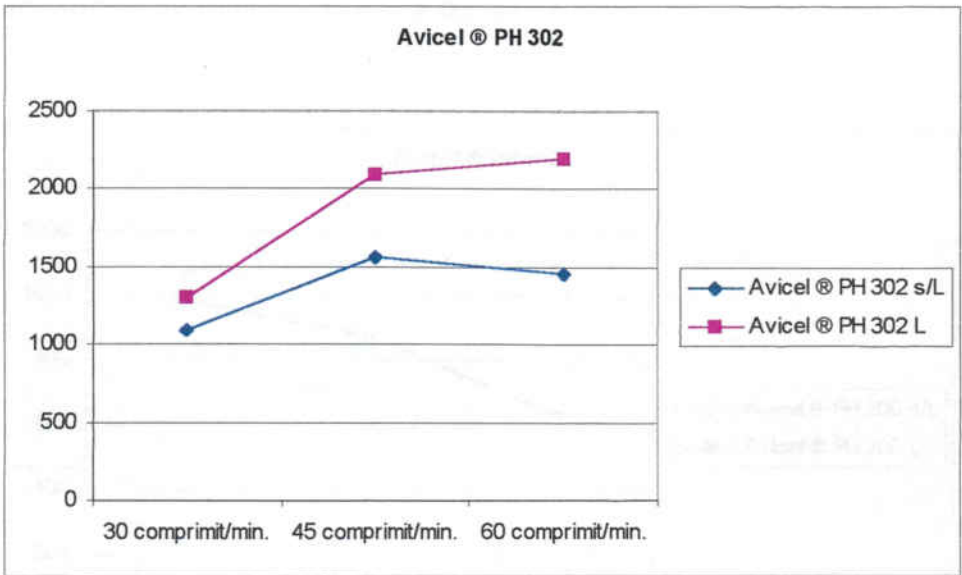


Fig. 59.

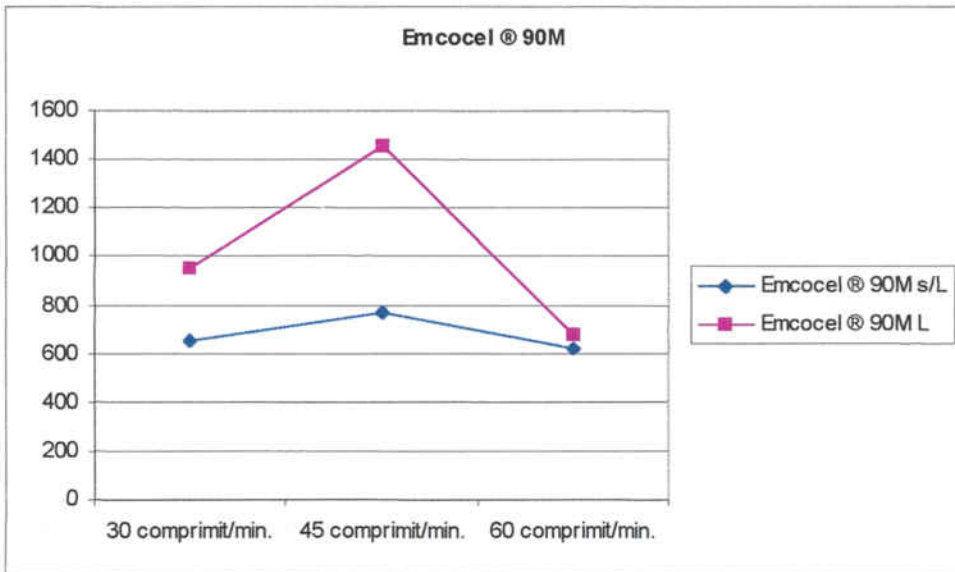


Fig. 60.

En els assaigs d'Avicel PH<sup>®</sup> 200 s'observa que aquesta cel·lulosa microcristal·lina és més sensible a la velocitat, ja que a 45 comprimits/min disminueix la força de compressió. També és menys sensible a la mescla amb l'estearat de magnesi ja que es produeix una caiguda de força menys pronunciada (fig. 61).

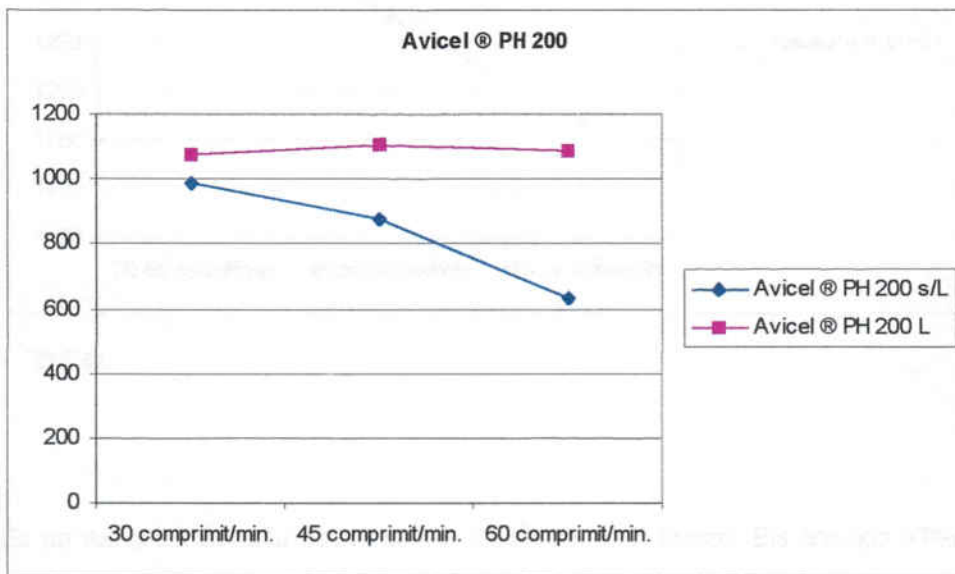


Fig. 61.

## POLIOLS

### Neosorb® 60W

El sorbitol és un producte que pot presentar-se sota varies formes polimòrfiques;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i amorfa. L'excipient estudiat es la forma  $\gamma$  que presenta la millor compactabilitat de totes les formes de sorbitol.

El seu procés de consolidació es caracteritza per produir-se majoritàriament per deformació plàstica de manera que a mida que la velocitat s'incrementa, disminueix el temps de contacte entre punxó i la pólvora, i per tant, hi ha una disminució de la força (fig. 62).

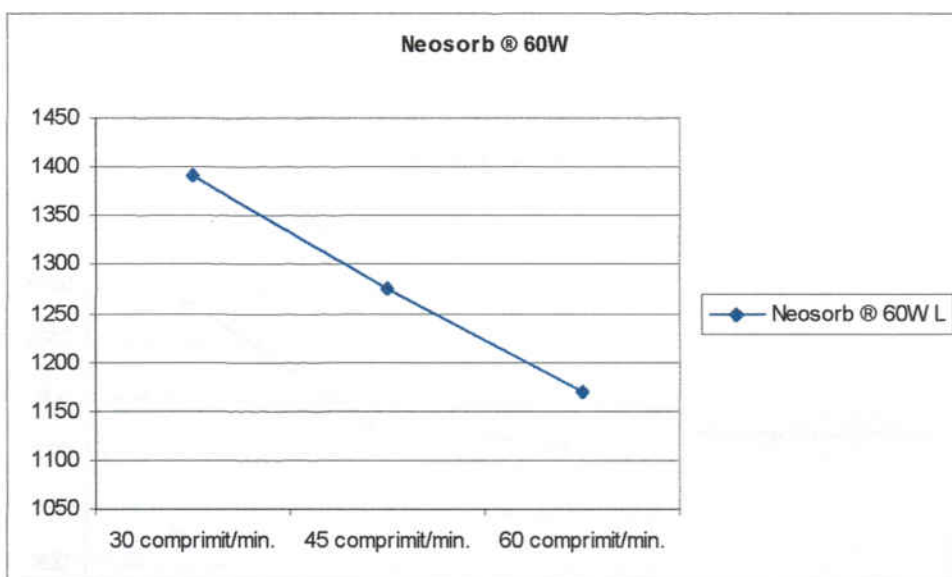


Fig. 62.

És un excipient abrasiu observant-se adherències al punxó. Els assaigs s'han realitzat amb un 2% de estearat magnèsic.

El sorbitol és un excipient que es caracteritza per la seva elevada higroscopicitat; aquest fet fa necessari treballar en condicions d'humitat relativa controlada (30-40%) per procedir a la seva compressió.

### **Pearlitol® SD 200**

Existeixen quatre formes polimòrfiques  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i una forma no identificada. La forma  $\alpha$  és la que presenta una millor compactabilitat.

L'excipient objecte d'estudi en aquesta memòria és un  $\beta$ -manitol però granulat per millorar la seva compressibilitat. El procés de consolidació té lloc majoritàriament per deformació plàstica. El temps de contacte entre pólvora i punxó, a mesura que s'incrementa la velocitat de la màquina de comprimir, disminueix produint-se també una disminució de la força exercida (fig. 63).

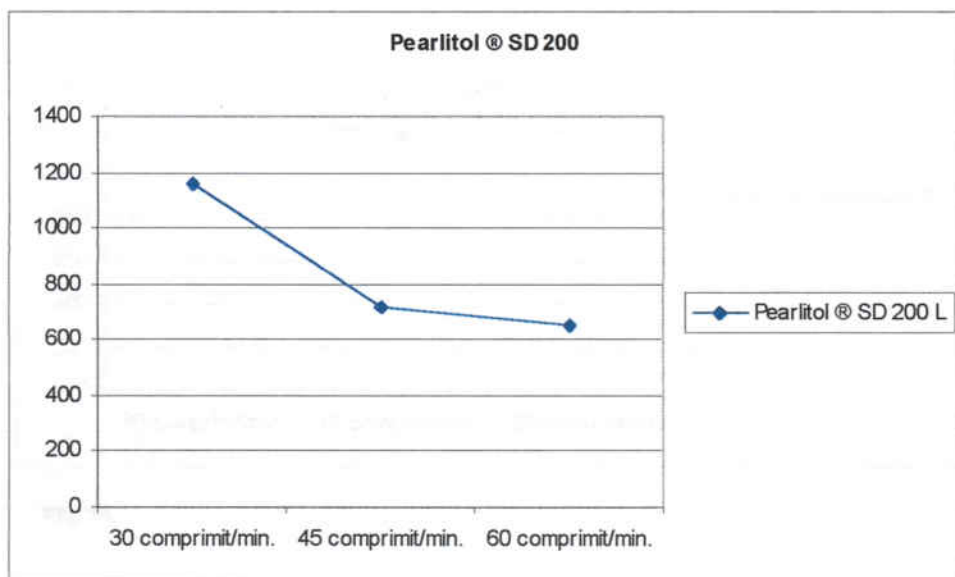


Fig. 63.

Igual que el Neosorb® 60W i degut a que és un excipient abrasiu, és necessari l'addició d'un 2% de lubricant en la pólvora per poder realitzar la compressió

## SAL INORGÀNICA

### *Emcompress<sup>®</sup> anhidra*

Aquest excipient, inicialment pateix una lleugera deformació elàstica. Un cop sobrepassat aquest límit pot aparèixer un petit comportament plàstic, però immediatament després es produeix el fenomen de fragmentació que caracteritza principalment a l'Emcompress<sup>®</sup>. Aquest fenomen provoca l'aparició de petits fragments que reomplen els espais buits adjacents, desplaçant l'aire i promouen interaccions intermoleculares en els punts de contacte. Això, juntament amb la compactibilitat lleugerament superior de l'Emcompress<sup>®</sup> anhidra, justifica l'augment de la força de compressió que s'observa en la fig. 64.

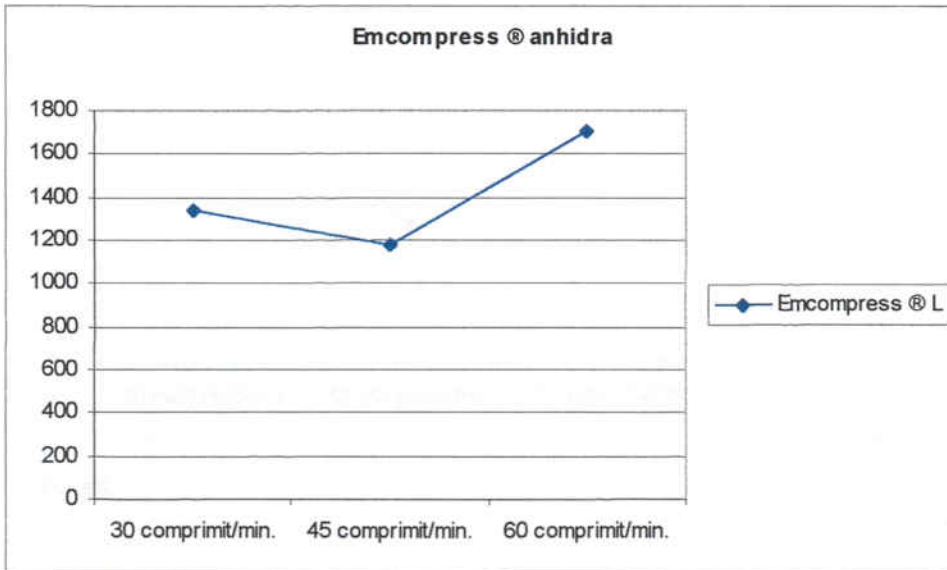


Fig. 64.

## EXCIPIENTS MULTIFUNCIONALS

### Ludipress®

És un excipient multifuncional constituït per  $\alpha$ -lactosa monohidratada, polivinilpirrolidona i crospovidona. Les partícules més aviat esfèriques (fig. 49) d'aquest excipient s'aconsegueixen per l'efecte de recobriment de la polivinilpirrolidona.

Com s'observa en la fig. 65, la influència de la velocitat en el comportament del Ludipress® en les condicions establertes en aquest estudi no és significativa.

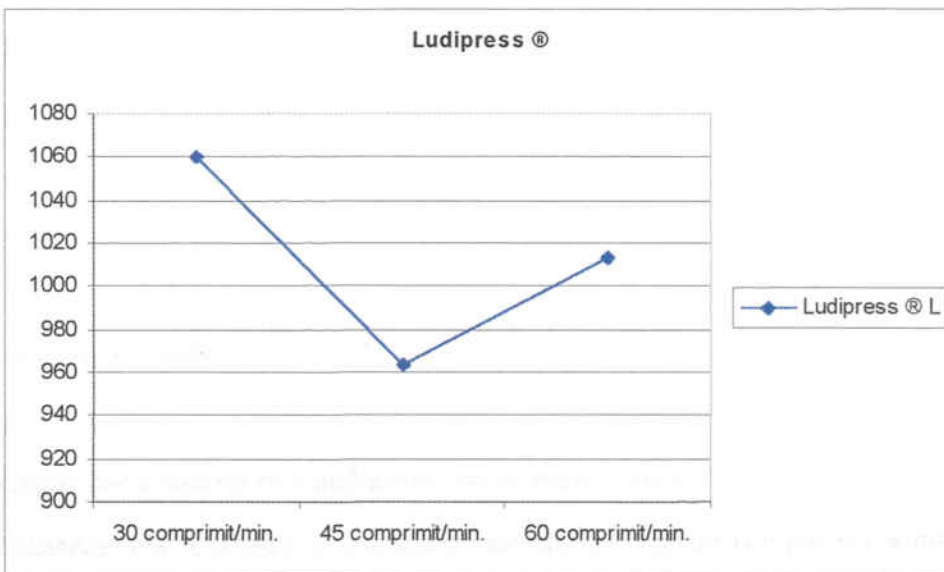


Fig. 65.

### Cellactose®

Aquest excipient està format per  $\alpha$ -lactosa monohidratada i cel·lulosa en pols. La seva compressibilitat és atribuïble a l'efecte sinèrgic de consolidació per fragmentació de la lactosa i la deformació plàstica de la cel·lulosa.

En les condicions establertes en aquesta memòria a les velocitats de 30 i 45 comprimits/min dominen les característiques de plasticitat de la cel·lulosa, mentre que a la velocitat de 60 comprimits/min, el comportament majoritari és plàstic (fig. 66).

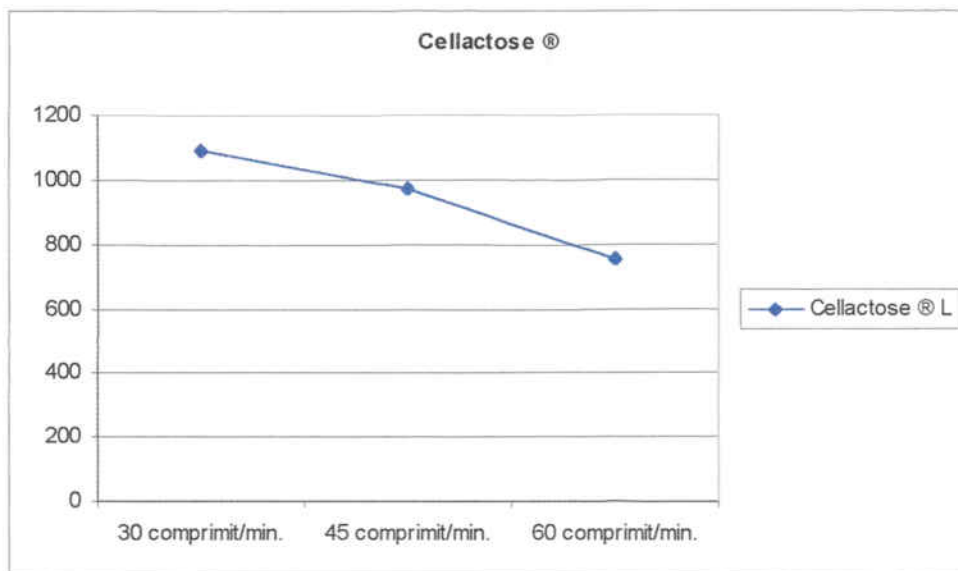


Fig. 66.

### **Microcellac® 100**

Integrat per  $\alpha$ -lactosa monohidratada i cel·lulosa microcristal·lina.

S'observa una tendència a una disminució de la força de compressió a mesura que s'incrementa la velocitat en les condicions establertes (fig 67).



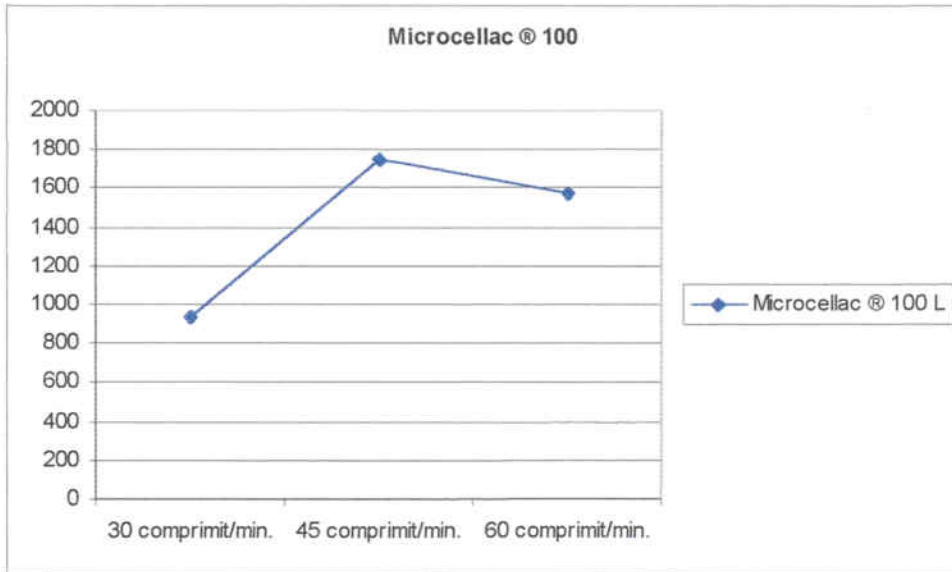


Fig. 67.

## PARÀMETRE R

L'energia necessària per a la formació d'un comprimit disminueix amb l'addició d'un lubricant. En absència d'aquest el conjunt de forces de fricció existents (en la paret de la matriu, retirada del punxó superior, etc.,) és més gran i per tant l'energia requerida per vèncer totes aquestes forces també (92-96).

D'altra banda l'addició de lubricant en una pólvora millora la transmissió de força entre punxó superior i l'inferior de manera que la relació entre els valors d'ambdues forces pot utilitzar-se com a mesura de l'eficàcia d'un lubricant. Aquest valor es coneix com R (97-104).

En les cel·luloses microcristal·lines estudiades (Avicel® PH 102, 200 i 302, i Emcomcel® 90M) s'observa un increment del valor R en els assaigs amb presència de lubricant respecte dels realitzats sols amb la pólvora, que demostra una millora en la transmissió, i per tant, una disminució de les friccions existents.

En la resta d'excipients estudiats per a la compressió directa (lactoses, poliols, sal inorgànica i excipients multifuncionals), amb els quals només ha estat possible la realització de la compressió de la mescla de l'excipient amb lubricant, els valors obtinguts per a R són elevats i similars als de les cel·luloses microcristal·lines. Això permet pensar que el % de lubricant utilitzat és suficient per assegurar una bona transmissió de forces en les condicions de treball establertes.

### **II.3.3. CARACTERITZACIÓ I ASSAIGS FARMACOTÈCNICS.**

Els assaigs farmacotècnics es realitzen 48 h després de l'elaboració dels comprimits. Durant aquest període de temps es mantenen en les condicions de 25 °C de temperatura i un 30-40% d'humitat relativa.

#### **II.3.3.1. UNIFORMITAT DE PES**

El pes de cadascun dels 20 comprimits de cada assaig es determina amb una balança electrònica de precisió (105).

Els resultats obtinguts s'exposen en la taula 7

Taula núm. 7

Excipients	Pes		
	30 comprimit/min.	45 comprimit/min.	60 comprimit/min.
<i>Lactosa Fast-flo</i> ® L	198,9 ± 0,8 (c.v. = 0,40%)	199,1 ± 1,0 (c.v. = 0,50%)	200,4 ± 1,2 (c.v. = 0,59%)
<i>Tablettose</i> ® 70 L	199,6 ± 0,9 (c.v. = 0,45%)	200,7 ± 0,8 (c.v. = 0,45%)	200,3 ± 1,0 (c.v. = 0,49%)
<i>Tablettose</i> ® 80 L	201,4 ± 0,8 (c.v. = 0,39%)	200,5 ± 0,9 (c.v. = 0,48%)	201,3 ± 1,1 (c.v. = 0,54%)
<i>Pharmatose</i> ® DCL 21 L	201,5 ± 0,7 (c.v. = 0,34%)	200,4 ± 0,9 (c.v. = 0,44%)	201,6 ± 0,9 (c.v. = 0,44%)
<i>Avicel</i> ® PH 102 s/L	199,6 ± 0,8 (c.v. = 0,40%)	199,8 ± 0,8 (c.v. = 0,40%)	199,6 ± 0,9 (c.v. = 0,45%)
<i>Avicel</i> ® PH 102 L	200,7 ± 0,5 (c.v. = 0,24%)	200,2 ± 0,6 (c.v. = 0,29%)	199,8 ± 0,5 (c.v. = 0,25%)
<i>Avicel</i> ® PH 200 s/L	199,9 ± 0,5 (c.v. = 0,25%)	200,3 ± 0,8 (c.v. = 0,39%)	199,2 ± 0,6 (c.v. = 0,30%)
<i>Avicel</i> ® PH 200 L	199,4 ± 0,7 (c.v. = 0,35%)	198,9 ± 0,4 (c.v. = 0,20%)	200,5 ± 0,6 (c.v. = 0,29%)
<i>Avicel</i> ® PH 302 s/L	200,9 ± 0,7 (c.v. = 0,34%)	200,1 ± 0,4 (c.v. = 0,19%)	200,3 ± 0,7 (c.v. = 0,34%)
<i>Avicel</i> ® PH 302 L	198,7 ± 0,6 (c.v. = 0,30%)	199,1 ± 0,6 (c.v. = 0,30%)	199,6 ± 0,4 (c.v. = 0,20%)
<i>Emcocel</i> ® 90M s/L	199,6 ± 0,8 (c.v. = 0,40%)	200,0 ± 0,6 (c.v. = 0,29%)	201,0 ± 0,5 (c.v. = 0,24%)
<i>Emcocel</i> ® 90M L	200,5 ± 0,7 (c.v. = 0,34%)	200,1 ± 0,8 (c.v. = 0,39%)	200,9 ± 0,7 (c.v. = 0,34%)
<i>Neosorb</i> ® 60W L	199,7 ± 0,8 (c.v. = 0,40%)	200,3 ± 0,8 (c.v. = 0,39%)	199,5 ± 0,9 (c.v. = 0,45%)
<i>Pearlitol</i> ® SD 200 L	200,7 ± 0,9 (c.v. = 0,44%)	200,1 ± 0,8 (c.v. = 0,39%)	199,8 ± 0,9 (c.v. = 0,45%)
<i>Emcompress</i> ® anhidra L	199,1 ± 0,8 (c.v. = 0,40%)	200,3 ± 0,9 (c.v. = 0,49%)	200,1 ± 0,9 (c.v. = 0,49%)
<i>Ludipress</i> ® L	201 ± 0,9 (c.v. = 0,40%)	200,4 ± 0,8 (c.v. = 0,39%)	200,1 ± 0,9 (c.v. = 0,49%)
<i>Cellactose</i> ® L	199,4 ± 0,9 (c.v. = 0,45%)	199,8 ± 0,7 (c.v. = 0,35%)	199,9 ± 0,9 (c.v. = 0,45%)
<i>Microcellac</i> ® 100 L	199,4 ± 0,9 (c.v. = 0,49%)	200,2 ± 0,9 (c.v. = 0,44%)	200,1 ± 1,0 (c.v. = 0,49%)

Expressió de resultats:  $\bar{x} \pm \sigma_{n-1}$  (c.v. = %)

NOTA: on L: excipient més lubricant; on s/L: excipient sense lubricant

Per a aquest paràmetre s'observa una regularitat de pes part de tots els excipients utilitzats, conseqüència d'un omplert uniforme de la matriu, i el retorn correcte per part del punxó inferior en tots els assaigs realitzats en les condicions establertes.

## II.3.3.2. COTES

La determinació del diàmetre i gruix dels comprimits es realitza amb l'aparell Pharma Test PTB 311. Les mesures es realitzen sobre una mostra de 10 comprimits.

Els resultats obtinguts es mostren en la taula 8

Taula núm. 8

Excipients	30 comprimit/min.		45 comprimit/min.		60 comprimit/min.	
	Diàmetre (mm)	Gruix (mm)	Diàmetre (mm)	Gruix (mm)	Diàmetre (mm)	Gruix (mm)
Lactosa Fast-flo® L	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,98 ± 0,04 (c.v. = 2,02%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,97 ± 1,03 (c.v. = 1,52%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,84 ± 0,02 (c.v. = 1,08%)
Tablettose® 70 L	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,72 ± 0,03 (c.v. = 1,74%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,59 ± 0,02 (c.v. = 1,26%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,59 ± 0,02 (c.v. = 1,25%)
Tablettose® 80 L	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,66 ± 0,03 (c.v. = 1,80%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,60 ± 0,03 (c.v. = 1,87%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,57 ± 0,03 (c.v. = 1,91%)
Pharmatose® DCL 21 L	10,01 ± 0,10 (c.v. = 0,10%)	1,96 ± 0,02 (c.v. = 1,02%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,89 ± 0,02 (c.v. = 1,06%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,96 ± 0,02 (c.v. = 1,02%)
Avicel® PH 102 s/L	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,67 ± 0,02 (c.v. = 1,20%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,70 ± 0,03 (c.v. = 1,77%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,76 ± 0,04 (c.v. = 2,27%)
Avicel® PH 102 L	10,00 ± 0,1 (c.v. = 0,10%)	1,84 ± 0,03 (c.v. = 1,63%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,62 ± 0,03 (c.v. = 1,85%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,54 ± 0,03 (c.v. = 2,47%)
Avicel® PH 200 s/L	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,99 ± 0,05 (c.v. = 2,51%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	2,02 ± 0,04 (c.v. = 1,98%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	2,02 ± 0,05 (c.v. = 2,47%)
Avicel® PH 200 L	10,01 ± 0,10 (c.v. = 0,10%)	1,88 ± 0,03 (c.v. = 1,60%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,92 ± 0,04 (c.v. = 2,08%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,99 ± 0,03 (c.v. = 2,01%)
Avicel® PH 302 s/L	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,64 ± 0,04 (c.v. = 2,44%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,60 ± 0,05 (c.v. = 3,12%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,57 ± 0,04 (c.v. = 2,55%)
Avicel® PH 302 L	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,96 ± 0,05 (c.v. = 2,55%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,97 ± 0,05 (c.v. = 2,54%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,99 ± 0,03 (c.v. = 1,51%)
Emcocel® 90M s/L	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,90 ± 0,03 (c.v. = 1,84)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,96 ± 0,05 (c.v. = 3,32%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,97 ± 0,04 (c.v. = 2,03%)
Emcocel® 90M L	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,86 ± 0,02 (c.v. = 1,08%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,84 ± 0,03 (c.v. = 1,63%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,86 ± 0,03 (c.v. = 1,89)
Neosorb® 60W L	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	2,00 ± 0,16 (c.v. = 8,00%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	2,15 ± 0,19 (c.v. = 8,83%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	2,32 ± 0,15 (c.v. = 6,46%)
Pearlitol® SD 200 L	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	2,05 ± 0,09 (c.v. = 4,39%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	2,09 ± 0,08 (c.v. = 3,82%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	2,12 ± 0,09 (c.v. = 4,24%)
Emcompress® anhidra L	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,49 ± 0,04 (c.v. = 2,68%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,53 ± 0,06 (c.v. = 3,92%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,50 ± 0,05 (c.v. = 3,33%)
Ludipress® L	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,94 ± 0,05 (c.v. = 2,57%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,99 ± 0,04 (c.v. = 2,01%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,93 ± 0,04 (c.v. = 2,07%)
Cellactose® L	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,96 ± 0,01 (c.v. = 0,51%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,50 ± 0,02 (c.v. = 1,33%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,54 ± 0,04 (c.v. = 2,59%)
Microcellac® 100 L	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,83 ± 0,04 (c.v. = 2,18%)	10,01 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,84 ± 0,03 (c.v. = 1,63%)	10,00 ± 0,01 (c.v. = 0,10%)	1,84 ± 0,05 (c.v. = 2,71%)

Expressió de resultats:  $\bar{x} \pm \sigma_{n-1}$  (c.v. = %)

NOTA: on L: excipient més lubricant; on s/L: excipient sense lubricant

Com es pot observar, tant el Neosorb® 60W com el Pearlitol® SD 200 presenten uns valors de coeficient de variació superiors a la resta d'excipient, aquest fet és degut a que els comprimits elaborats amb aquests excipients presenten rebaves, produïdes per adhesió dels comprimits a la cara del punxó superior.

### II.3.3.3. RESISTÈNCIA A LA RUPTURA

La resistència a la ruptura dels comprimits es determina amb una mostra de 10 comprimits (106) mitjançant un dispositiu Pharma Test PTB 311.

La taula 9 mostra els valors obtinguts per aquest assaig.

Taula núm. 9

Excipients	Resistència a la ruptura (N)		
	30 comprimit/min.	45 comprimit/min.	60 comprimit/min.
Lactosa Fast-flo <sup>®</sup> L	44,4 ± 4,3 (c.v. = 9,68%)	78,4 ± 5,4 (c.v. = 6,88%)	126,7 ± 11,7 (c.v. = 9,23%)
Tablettose <sup>®</sup> 70 L	39,6 ± 2,4 (c.v. = 6,06%)	51,0 ± 6,4 (c.v. = 12,54%)	64,6 ± 7,1 (c.v. = 10,99%)
Tablettose <sup>®</sup> 80 L	43,0 ± 4,5 (c.v. = 10,46%)	55,6 ± 6,8 (c.v. = 12,23)	72,3 ± 5,4 (c.v. = 7,46%)
Pharmatose <sup>®</sup> DCL 21 L	76,7 ± 5,2 (c.v. = 6,77%)	91,3 ± 6,8 (c.v. = 7,44%)	94,0 ± 7,6 (c.v. = 8,08%)
Avicel <sup>®</sup> PH 102 s/L	232,5 ± 29,3 (c.v. = 12,66%)	294,7 ± 12,7 (c.v. = 4,30%)	300,4 ± 11,5 (c.v. = 3,82%)
Avicel <sup>®</sup> PH 102 L	230,9 ± 26,7 (c.v. = 11,56%)	244,6 ± 22,8 (c.v. = 9,32%)	183,8 ± 24,3 (c.v. = 13,22%)
Avicel <sup>®</sup> PH 200 s/L	291,8 ± 9,7 (c.v. = 3,32%)	291,0 ± 8,5 (c.v. = 2,92%)	281,0 ± 7,3 (c.v. = 2,59%)
Avicel <sup>®</sup> PH 200 L	250,7 ± 6,9 (c.v. = 2,75%)	259,6 ± 3,1 (c.v. = 3,12%)	226,1 ± 11,3 (c.v. = 5,00%)
Avicel <sup>®</sup> PH 302 s/L	242,9 ± 13,8 (c.v. = 5,68%)	287,7 ± 9,2 (c.v. = 3,19%)	289,8 ± 10,6 (c.v. = 3,65%)
Avicel <sup>®</sup> PH 302 L	224,0 ± 8,7 (c.v. = 3,88%)	239,4 ± 6,2 (c.v. = 2,58%)	213,0 ± 9,1 (c.v. = 4,27%)
Emcocel <sup>®</sup> 90M s/L	207,4 ± 6,5 (c.v. = 3,13%)	274,5 ± 5,3 (c.v. = 1,93%)	303,8 ± 4,0 (c.v. = 1,31%)
Emcocel <sup>®</sup> 90M L	211,7 ± 19,9 (c.v. = 9,40%)	278,2 ± 26,7 (c.v. = 9,59%)	286,1 ± 15,5 (c.v. = 5,41%)
Neosorb <sup>®</sup> 60W L	154,7 ± 4,3 (c.v. = 2,77%)	156,9 ± 3,9 (c.v. = 2,48%)	154,9 ± 4,2 (c.v. = 2,71%)
Pearlitol <sup>®</sup> SD 200 L	62,9 ± 2,8 (c.v. = 4,45%)	65,3 ± 2,6 (c.v. = 3,98%)	64,2 ± 2,5 (c.v. = 3,89%)
Emcompress <sup>®</sup> anhidra L	28,3 ± 3,6 (c.v. = 12,72)	36,7 ± 3,9 (c.v. = 10,61%)	53,73 ± 4,6 (c.v. = 8,56%)
Ludipress <sup>®</sup> L	77,4 ± 5,9 (c.v. = 7,61%)	86,5 ± 6,2 (c.v. = 7,16%)	96,3 ± 5,8 (c.v. = 6,01%)
Cellactose <sup>®</sup> L	92,2 ± 6,3 (c.v. = 13,30%)	132,3 ± 17,6 (c.v. = 9,18%)	143,7 ± 13,2 (c.v. = 13,2%)
Microcellac <sup>®</sup> 100 L	126,2 ± 6,8 (c.v. = 5,38%)	129,4 ± 6,1 (c.v. = 4,71%)	131,9 ± 3,5 (c.v. = 4,92%)

Expressió de resultats:  $\bar{x} \pm \sigma_{n-1}$  (c.v. = %)

NOTA: on L: excipient més lubricant; on s/L: excipient sense lubricant

Les dades obtingudes permeten veure comportaments diferents entre els diversos excipients estudiats. En les quatre lactoses estudiades (Lactosa Fast Flo<sup>®</sup>, Tabletose<sup>®</sup> 70 i 80, i Phamatose<sup>®</sup> DCL 21) així com en el fosfat dibàsic anhidra (Encompress<sup>®</sup> anhidra), i els tres excipients multifuncionals (Ludipress<sup>®</sup>, Cellactose<sup>®</sup> i Microcellac<sup>®</sup> 100), la resistència a la ruptura augmenta a mesura que la velocitat del procés de compressió és superior.

Les restants cel·luloses microcristal·lines (Avicel<sup>®</sup> PH 102, 302, i 200) a les velocitats de 30 i 45 comprimits/min augmenta mentre que a la de 60 comprimits/min es manté en valors similars o té una certa tendència a disminuir. En els assaigs realitzats amb la mescla de les diferents cel·luloses més estearat de magnesi, s'observa un comportament similar.

Els poliols estudiats (Neosorb<sup>®</sup> 60W i Pearlitol<sup>®</sup> SD 200) un increment de la velocitat de compressió no modifica el valor de la resistència a la ruptura.

#### **II.3.3.4. FRIABILITAT**

La friabilitat es determina mitjançant un friabilòmetre Turu Grau de pala corbada. Es col·loquen en l'interior 20 comprimits prèviament pesats i netejats amb un pinzell i es sotmeten a una rotació de 25 rpm durant 4 min. Acabat l'assaig es tomen a pesar un cop nets i es calcula el percentatge de pèrdua de pes (107). Els resultats obtinguts es mostren en la taula 10.

Taula núm. 10

Excipients	Friabilitat (%)		
	30 comprimit/min.	45 comprimit/min.	60 comprimit/min.
Lactosa Fast-flo <sup>®</sup> L	0,88	0,68	0,55
Tabletose <sup>®</sup> 70 L	0,95	0,80	0,69
Tabletose <sup>®</sup> 80 L	0,96	0,69	0,56
Pharmatose <sup>®</sup> DCL 21 L	0,71	0,59	0,68
Avicel <sup>®</sup> PH 102 s/L	0,63	0,49	0,40
Avicel <sup>®</sup> PH 102 L	0,25	0,27	0,17
Avicel <sup>®</sup> PH 200 s/L	0,52	0,54	0,63
Avicel <sup>®</sup> PH 200 L	0,09	0,19	0,31
Avicel <sup>®</sup> PH 302 s/L	0,29	0,46	0,27
Avicel <sup>®</sup> PH 302 L	0,34	0,56	0,61
Emcocel <sup>®</sup> 90M s/L	0,39	0,51	0,56
Emcocel <sup>®</sup> 90M L	0,22	0,48	0,39
Neosorb <sup>®</sup> 60W L	0,85	0,54	0,96
Pearlitol <sup>®</sup> SD 200 L	0,57	0,71	0,44
Emcompress <sup>®</sup> anhidra L	trenat	trenat	1,99
Ludipress <sup>®</sup> L	0,35	0,46	0,49
Cellactose <sup>®</sup> L	0,12	0,12	0,07
Microcellac <sup>®</sup> 100 L	0,22	0,12	0,10

NOTA: on L: excipient més lubricant; on s/L: excipient sense lubricant

En aquest assaig també s'obtenen comportament ben diferenciats. En el grup de les lactoses a mesura que augmenta la velocitat de la màquina de comprimir disminueix la friabilitat, excepte en Pharmatose<sup>®</sup> DCL 21 on inicialment disminueix i llavors torna pràcticament als valors inicials.

En el grup de les cel·luloses microcristal·lines s'observa un increment de la friabilitat amb valors creixents de velocitat a excepció de l'Avicel<sup>®</sup> PH 102 on disminueix.

La friabilitat en funció de la velocitat és diferent per als dos políols estudiats. En el Neosorb<sup>®</sup> 60 W s'observa una disminució dels valors de la friabilitat seguida d'un augment del mateix. Pel contrari en el Pearlitol<sup>®</sup> SD 200 primer augmenta i a continuació s'observa una disminució d'aquest paràmetre.

Els comprimits d'Emcompress<sup>®</sup> anhidra obtinguts a les velocitats de 30 i 45 comprimits/min es trenquen, mentre que els obtinguts a 60 comprimits/min presenten una friabilitat quasi del 2%.



El comportament dels excipients multifuncionals també és diferent. El valor de la friabilitat del Ludipress® augmenta a mesura que la velocitat és més elevada, mentre que en Cellactose® i Microcellac® 100 disminueix.

### II.3.3.5. DISGREGACIÓ

L'assaig de disgregació es realitza amb un disgregador Erweka ZT3 amb 6 comprimits. El mitjà és aigua purificada a 37°C ± 1°C (108). En la taula 11 es mostren els valors obtinguts.

Taula núm. 11

Excipients	Disgregació (temps)		
	30 comprimit/min.	45 comprimit/min.	60 comprimit/min.
Lactosa Fast-flo® L	16"	37"	3' 25"
Tablettose® 70 L	20"	42"	29"
Tablettose® 80 L	20"	39"	31"
Pharmatose® DCL 21 L	4' 02"	3' 55"	3' 59"
Avicel® PH 102 s/L	6' 43"	20' 16"	18' 22"
Avicel® PH 102 L	4' 27"	12' 05"	7' 48"
Avicel® PH 200 s/L	5' 37"	6'	5' 42"
Avicel® PH 200 L	4' 15"	4' 56"	3' 58"
Avicel® PH 302 s/L	2' 45"	4' 26"	3' 46"
Avicel® PH 302 L	1' 50"	2' 31"	2' 03"
Emcocel® 90M s/L	2' 32"	7' 36"	8' 03"
Emcocel® 90M L	5' 06"	19' 25"	20' 16"
Neosorb® 60W L	2' 33"	2' 46"	2' 35"
Pearlitol® SD 200 L	2' 55"	2' 18"	2' 30"
Emcompress® anhidra L	> 30'	> 30'	> 30'
Ludipress® L	4' 30"	4' 47"	5' 12"
Cellactose® L	7' 02"	15' 46"	20' 05"
Microcellac® 100 L	18"	22"	20"

NOTA: on L: excipient més lubricant; on s/L: excipient sense lubricant

Dins del grup de les lactoses el valor del temps de disgregació de la Lactosa Fast Flo® s'incrementen amb un augment de la velocitat de la màquina de comprimir, els valors de

disgregació dels comprimits obtinguts amb Tabletose<sup>®</sup> 70 i 80 i Pharmatose<sup>®</sup> DCL 21 es mantenen pràcticament constants en les tres velocitats estudiades.

El temps de disgregació dels comprimits de l'Avicel PH<sup>®</sup> 102 i 302 i l'Encomcel<sup>®</sup> 90 M augmenta quan passem de 30 a 45 comprimits/min per després tornar a disminuir a la velocitat de 60 comprimits/min. La disgregació dels comprimits d'Avicel<sup>®</sup> PH 200 es manté pràcticament constant.

Els dos poliols estudiats (Neosorb<sup>®</sup> 60W i Pearlitol<sup>®</sup> SD 200) presenten valors de temps de disgregació similars per a les tres velocitats estudiades.

L'Emcompress<sup>®</sup> anhidra presenta uns temps de disgregació molt superiors a la resta dels excipients estudiats.

Pel que fa als excipients multifuncionals el temps de disgregació dels comprimits obtinguts dels diferents assaigs realitzats amb Ludipress<sup>®</sup> i Microcellac<sup>®</sup> 100 no varia a mesura que augmenta la velocitat de la màquina de comprimir, fet que si que s'observa en Cellactose<sup>®</sup>.

### II.3.3.6. ÍNDEX DE COHESIÓ

És un paràmetre que permet quantificar l'efectivitat tecnològica del procés de la compressió, en relació a la cohesió particular. És un número adimensional molt útil per comparar la capacitat enfront a la compressió dels diferents productes (109).

L'expressió que defineix l'índex de cohesió és:

$$I.C. = \frac{\text{Resistència a la ruptura (N)}}{\text{Força punxó superior (N)}} \times 10^5$$

Una formulació és correcte respecte a aquest paràmetre, si hi ha una relació directa entre la força de compressió exercida i l'índex de cohesió. No obstant tota formulació té un límit i és important coneixe'l , ja que l'excés d'energia desenvolupat durant la compressió és la causa de problemes tecnològics com "capping, laminació, etc.

Taula núm. 12

Excipients	30 comprimits/min.			45 comprimits/min.			60 comprimits/min.		
	Resistència a la ruptura (N)	Força punxó superior (N)	Índex de cohesió	Resistència a la ruptura (N)	Força punxó superior (N)	Índex de cohesió	Resistència a la ruptura (N)	Força punxó superior (N)	Índex de cohesió
Lactosa Fast-flo <sup>®</sup> L	44,4	7946,23	558,76	78,4	8556,97	916,21	126,7	13698,83	924,90
Tabletose <sup>®</sup> 70 L	39,6	9310,69	425,32	51	10669,65	477,99	64,6	11005,30	586,99
Tabletose <sup>®</sup> 80 L	43	9531,48	451,14	55,6	10671,51	521,01	72,3	11729,13	616,41
Pharmatose <sup>®</sup> DCL 21 L	76,7	9857,04	778,12	91,3	11514,90	792,89	94	9219,06	1019,63
Avicel <sup>®</sup> PH 102 s/L	232,5	8367,14	2778,73	294,7	12217,37	2412,14	300,4	11458,36	2621,67
Avicel <sup>®</sup> PH 102 L	230,9	9842,24	2346,01	244,6	13232,74	1848,45	183,8	6815,61	2696,75
Avicel <sup>®</sup> PH 200 s/L	391,8	9663,39	4054,48	291	8610,38	3379,64	281	6240,54	4502,81
Avicel <sup>®</sup> PH 200 L	250,7	10566,75	2372,54	259,6	10868,49	2388,56	226,1	10682,20	2116,61
Avicel <sup>®</sup> PH 302 s/L	242,9	10732,27	2263,27	287,7	15366,40	1872,27	289,8	14280,56	2029,33
Avicel <sup>®</sup> PH 302 L	224	12733,34	1759,16	239,4	20572,65	1163,68	213	21551,77	988,32
Emcocel <sup>®</sup> 90M s/L	207,4	6442,23	3219,38	274,5	7525,62	3647,54	303,8	6068,55	5006,14
Emcocel <sup>®</sup> 90M L	221,7	9325,78	2377,28	278,2	14289,77	1946,85	286,1	6647,73	4303,72
Neosorb <sup>®</sup> 60W L	154,7	13644,34	1133,80	156,9	12509,41	1254,26	154,9	11459,83	1351,68
Pearlitol <sup>®</sup> SD 200 L	62,9	11399,26	551,79	65,3	7033,85	928,37	64,2	6393,62	1004,13
Emcompress <sup>®</sup> anhidra L	28,3	13116,71	215,76	36,7	11544,99	317,89	53,7	16763,59	320,34
Ludipress <sup>®</sup> L	77,4	10392,41	744,77	86,5	9448,47	915,49	96,3	9929,07	969,88
Cellactose <sup>®</sup> L	92,5	10706,60	863,95	132,3	9558,14	1384,16	143,7	7408,41	1939,69
Microcellac <sup>®</sup> 100 L	126,2	9194,36	1372,58	129,4	17140,20	754,95	131,9	15457,44	853,31

NOTA: on L: excipient més lubricant; on s/L: excipient sense lubricant

Els índexs de cohesió més elevats corresponen al grup de les cel·luloses microscristal·lines (Avicel® PH 102, 200 i 302, i Encomcel® 90M), el que permet veure que dels diferents tipus d'excipients per a compressió directa són els que presenten un millor comportament enfront la compressió.

Els valors d'aquest paràmetre obtinguts per l'Emcompress® anhidre són els més baixos i en conseqüència pitjor comportament enfront la compressió.

La resta d'excipients estudiats presenten valors intermedis.

## II.4. CONCLUSIONS

1. Es caracteritzen reològicament (angle de repòs, velocitat de lliscament, assentament, granulometria) i morfològicament (MER) catorze excipients per a compressió directa d'entre els més comunament emprats actualment ( Avicel<sup>®</sup> PH 102, 302, 200, Emcocel<sup>®</sup> 90M, Lactosa Fast Flo<sup>®</sup>, Tablettose<sup>®</sup> 70 i 80, Phamatose<sup>®</sup> DCL 21, Neosorb<sup>®</sup> 60W, Pearlitol<sup>®</sup> SD 200, Emcompress<sup>®</sup> anhidra, Ludipress<sup>®</sup>, Cellactose<sup>®</sup>, i Microcellac<sup>®</sup>).
2. S'estudia l'efecte de la velocitat de la màquina de comprimir excèntrica en els paràmetres de física de la compressió ( força punxó inferior, força punxó superior, i paràmetre R) dels esmentats excipients tractats individualment quan això és possible (cel·luloses microcristal·lines) i amb addició de lubricant (estearat magnèsic).
3. La variació de la velocitat a la que es realitza la compressió dels excipients estudiats, posa de manifest el diferent comportament dels mateixos des del punt de vista del es propietats viscoelàstiques.
4. Es posa de manifest que per determinats excipients, la caracterització reològica no és suficient per a preveure possibles problemes de flux associats al procés de la compressió. Per a tal fi es proposa la realització dels corresponents assaigs de física de la compressió esmentats en l'apartat 2 i que resulten complementaris en aquest sentit. Aquesta sistemàtica operativa permet detectar tendències de comportament enfront a possibles problemes tecnològics i per tant es manifesta útil per l'etapa de preformulació.
5. De forma general, per al grup d'excipients integrats per derivats de cel·lulosa, lactoses i els excipients anomenats per nosaltres com a "multifuncionals", es

comprova que, en les condicions de treball establertes, hi ha una correlació entre la força de compressió i els valors dels assaigs farmacotècnics, de forma que en el cas d'un increment de la primera correspon un augment de la resistència a la ruptura i disgregació, i una disminució de la friabilitat.

6. Per l'Emcompress® anhidra es comprova que a un increment de la velocitat de la màquina de comprimir correspon un increment de la força exercida per ambdós punxons; el que no es correlaciona amb les corresponents propietats farmacotècniques (disgregació, i friabilitat excessivament elevades i resistència a la ruptura excessivament baixa), i que fa recomanar la no utilització del mateix com a excipient únic en formulació de comprimits

### **III. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES**

1. Çelik M. The past, present, and future of tableting technology. Drug Dev Ind Pharm 1996; 22(1):1-10.
2. Mendes RW. Tablets and tableting a perspective from 15 years. Pharm Technol 1992; 16 (Supl 1): 64-71.
3. Lieberman HA, Lachman L Schwartz JB. Pharmaceutical dosage forms: tablets. Vol 1 1989. Bandelin FJ. Compressed tablets by wet granulation. 131-194.
4. Faulí C. Tratado de farmacia galénica. Formas farmacéuticas sólidas de administración oral: comprimidos. Jiménez Castellanos, Ballesteros MR, Muñoz Ruiz A. 521-524.
5. Lieberman HA, Lachman L Schwartz JB. Pharmaceutical dosage forms: tablets. Vol 1 1989. Shangraw RF. Compressed tablets by direct compression. 195-264.
6. Shangraw RF, Demarest DA. A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules. Pharm Technol 1993; January: 32-44.
7. Britain HG. Physical powder compaction of pharmaceutical solids. 1996. Boulhuis GK, Chowhan ZT. .Materials for direct compression. 419-499.
8. Bertulli A, Bianchini R, D'Ercole C, i cols. Tecnologia delle polveri farmaceutiche: la compressione diretta. Boll Chim Farm 1976; (115): 547-569.
9. Armstrong NA. Criteria for assessing direct compression diluents. Manuf Chem 1976; December: 29-31.
10. Ibrahim YKE, Olurinola PF. Comparative microbial contamination levels in wet granulation and direct compression methods of tablet production. Pharm Acta Helv 1991; 66(11): 298-301.
11. Mendes RW, Roy SB. Tableting excipients. Part III. Pharm Technol 1979; march: 69-75, 100.
12. Guillard XJ, Toure P, Roland M. Determination of the binding energy of diluents during direct compression. Pharm Acta Helv 1976; 51(78): 226-231.



13. Landín M, Gonzalez MP, Souto C, i cols. Comparison of two varieties of microcrystalline cellulose as filler-binders II. Hydrochlorothiazide tablets. Drug Dev Ind Pharm 1993; 19 (20): 1211-1220.
14. Doelker E, Massuelle D, Veuiliez F i cols. Morphological, packing, flow and tableting properties of new avicel types. Drug Dev Ind Pharm 1995; 21 (6): 643-661.
15. Marshall K, Sixsmith D. Flow properties of microcrystalline cellulose powders. J Pharm Pharmacol 1976; 28(Oct): 770-771.
16. Avicel® Technical Bulletin.
17. Avicel® pH 301 Avicel® pH 302 de alta densidad. Para mejorar la fluidez de formulaciones por compresión directa. Tecnichal Bulletin.
18. Plaizier-Vercammen JA, Bourgeois A, De Boeck L. Evaluation of Emcocel® 50 and Emcocel® 90, a new excipient in direct compression. Drug Dev Ind Pharm 1991; 17(5): 763-776.
19. Patel NK, Upadhyay AH, Bergum JS, i cols. All evaluation of microcrystalline cellulose and lactose excipients usig an instumented single station tablet press. Int J Pharm 1994; 110: 203-210.
20. Swarbrick J, Boylan J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Vol 4, 1991. Shangraw RF. Direct compression tableting. 85-106.
21. Seugling EW. The contribution of tableting aids to pharmaceutical development. Part II. Pharm Technol 1980; 5(Feb): 50-59.
22. Shangraw RF, Wallace JW, Bowers FM. Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression: part I. Pharm Technol 1981; september: 69-78.
23. Fell JT, Newton SM. Effect of particle size and speed of compaction on density changes in tablets of crystalline and spray dried lactose. J Pharm Sci 1971; 60: 1866-1869.
24. McKenna A, McCafferty DF. Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets. J Pharm Pharmacol 1982; 34(Jun): 347-351.

25. Swarbrick J, Boylan J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Vol 4, 1991. Czeisler JL, Perlman KP. Diluents. 37-83.
26. Whiteman M, Yarwood RJ. The evaluation of six lactose-based materials as direct compression tablet excipients. Drug Dev Ind Pharm 1988; 14(8): 1023-1040.
27. Zuurman KA, Riepma GK, Bolhuis H i cols. The relationship between bulk density and compactability of lactose granulation. Int J Pharm 1994; 102: 1-9.
28. Bos CE, Bolhuis GK, Lerk CF y cols. Evaluation of modified rice starch, a new excipient for direct compression. Drug Dev Ind Pharm 1992; 18 (1): 93-106.
29. Borrero JM, Muñoz A, Jiménez-Castellanos MR. Relationship between the flow characteristics and the intrinsic factors of chlorpromazine hydrochloride and its mixtures with diluents as direct compression formulations. Boll Chim Farm 1994; Mayo 5: 294-300.
30. Mathew J, Mollan JK, Çelik M. Characterization of directly compressible maltodextrins manufactured by three different processes. Drug Dev Ind Pharm 1993; 19(17α18): 2335-2358.
31. Papadimitrou E, Efentakis M, Choulis NH. Evaluation of maltodextrins as excipients for direct compression tablets and their influence on the rate of dissolution. Int J Pharm 1992; (86): 131-136.
32. Muñoz-Ruiz A, Monedero Perales M, Velasco MV i cols. Physical and rheological properties of raw materials. STP Pharma 1993; 3 (4): 307-312.
33. Carstensen JT, Ertell C. Physical and Chemical properties of calcium phosphates for solid state pharmaceutical formulations. Drug Dev Ind Pharm 1990; 16(7): 1121-1133.
34. Seuling EW. The contribution of tableting aids to pharmaceutical development. Pharm Technol 1980; July: 27-35.
35. Muñoz-Ruiz A, Payán Villar T, Muñoz Muñoz N i cols. Analysis of the physical characterization and the tableability of calcium phosphates band materials. Int J Pharm 1994; (110): 37-45.

36. Moreton RC. Tablet excipients to the year 2001: A look into the crystall ball. Drug Dev Ind Pharm 1996; 22(1):11-23.
37. Concheiro A, Vila-Jato JL, Torres D. Problématique des excipients pour compression directe. STP Pharma 1987; 3(11): 886-894.
38. Schmidt PC, Rubensdörfer CJW. Evaluation of Ludipress as a "multipurpose excipient" for direct compression. Part I: Powder characteristics and tableting properties. Drug Dev Ind Pharm 1994; 20(18): 2899-2925.
39. Muñoz-Ruiz A, Borrero Rubio JM, Jiménez Castellanos MR. ).Rheology of a new excipient for direct compression: Ludipress. Pharm Acta Helv 1992; 67(8): 223-226.
40. Baykara T, Duman G, Ozsener KS y cols. Comparing the compressibility of Ludipress with the other direct tableting agents by using acetaminophen as an active ingredient. Drug Dev Ind Pharm 1991; 17 (17): 2359-2371).
41. Reimerdes D, Aufmuth KP. Tableting with co processed lactose-cellulose excipient. Manuf Chem 1992; 63(Dec): 21, 23-24.
42. Muñoz-Ruiz A, Monedero Perales MC, Velasco Antequera Mv y cols. Rheology and compression characteristics of lactose based direct compression. Int J Pharm 1993; (95): 201-207.
43. Garr JSM, Rubinstein MH. Compaction properties of a cellulose-lactose direct-compression excipient Pharma excipient. Pharm Technol Int 1991; Jan: 25-31.
44. Microcelac 100. Expert tableting. Technical Bulletin. Meggle Pharma: 1-9.
45. Parera E, Salazar R, Cemeli J i cols. Compresión directa: estudio de los parámetros físicos más importantes. CIF 1977; 9 nº 9 : 222-229.
46. Parera E, Faulí C, Cemeli J, i cols. Comprimidos. Determinación de las fuerzas de compresión por transductores. CIF. 1973; 5 nº 8: 270-275.
47. Del Pozo A. Física de la compresión. Instrumentación de máquinas de comprimir. CIF. 1973; 5 nº 1: 23-26.

48. Faulí C. Tratado de farmacia galénica. Formas farmacéuticas sólidas de administración oral: comprimidos. Jiménez Castellanos, Ballesteros MR, Muñoz Ruiz A. 521-524.
  
49. Le Hir A. Farmacia galénica. Ed. Masson 1995; 117-118.
  
50. Faulí C, Parera E, Gabarró P. Comprimidos I. Principios generales. CIF. 1973; 5 nº 6 Jul-Agosto: 188-194.
  
51. Lerck CF, Zuurman K, Kussendrayner K. Effect of dehydration on the binding of particulate hydrates. J Pharm Pharmacol; 1984; 36: 399.
  
52. Swarbrick J, Boylan J. Instrumentation of equipment. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 8. 1991; 117-130.
  
53. Artalejo B, Bamio A, del Pozo A, i cols. Aportación al estudio de la energía y los ciclos de compresión de diversos excipientes de compresión directa. CIF. 1989; 8, 2ª (ép); 171-179.
  
54. Schwartz JB. The instrumented tablet press uses in research and production. Pharm Technol. 1981; Set: 102-130.
  
55. Jones TM, Ho AYK, Barker JF. The use of instrumentation in tablet research, development, and production. Pharm Technol. 1985; March: 42-47.
  
56. Marshall K. Instrumentation of tablet and capsule filling machines. Pharm Technol. 1983; 68-82.
  
57. Artalejo B, del Pozo A, Faulí C. Análisis del proceso de la compresión I. Transductores. Ind Farm. 1987; Sept-Octubre: 171-175.
  
58. Faulí C, Parera E, Gabarro P. Comprimidos II. Principios generales. CIF; 1973 Set-Octubre 5, Nº 7: 230-239.
  
59. Monedero Perales MC, Jiménez-Castellanos MR, Munuñoz-Ruiz A. Influencia de la velocidad de compactación en la elaboración de comprimidos. Cien Pharm. 1997; 7 (6): 259-264.

60. Armstrong NA. Time-dependent factors involved in powder compression and tablet manufacture. Int J Pharm. 1989; (49): 1-13.
61. Armstrong NA. Considerations of compression speed in tablet manufacture. Pharm Tech Int; 1990; (May): 19-27.
62. Rees JE. Physico-mechanical pre-formulation studies. Boll Chim Farm; 1973; 112: 216-225.
63. Juppo AM, Kervinen L, Yliruusi J and cols. Compression of lactose, glucose and manitol granules. J Pharm Pharmacol; 1995; 47 (Jul): 543-549.
64. Garr JS, Rubinstein MH. Consolidation and compaction characteristics of a three-component particulate system. Int J Pharm. 1992; 82 (Apr): 71-77.
65. Garr JS, Rubinstein MH. Direct compression characteristics of vitamin A acetate. Drug Dev Ind Pharm. 1992; 18(10): 1111-1116.
66. Garr JS, Rubinstein MH. Compaction properties of a cellulose-lactose compression excipient. Pharm Technol Int; 1991; 3 (Jan):24, 26-27.
67. Cook GD, Summers MP. Effect of compression speed on the tensile strength of tablets of binary mixtures containing aspirin. J Pharm Pharmacol. 1990; 42 (Jul): 462-467.
68. Garr JS, Rubinstein MH. Direct compression characteristics of xylitol. Int J Pharm. 1990; 64 (Oct): 223-226.
69. Hoblitzell JR, Rhodes CT. Instrumented tablet press studies on the effect of some formulation and processing variables on the compaction process. Drug Dev Ind Pharm. 1990; 16 (3): 469-507.
70. Holman Le, Leuenberger H. Effect of compression speed on the relationship between normalised solid fraction and mechanical properties of compacts. Int J Pharm. 1989; 57 (Dec): R1-R5.
71. Nokhdchi a, Rubinstein MH, Larbri H i cols. Effect of moisture on the properties of ibuprofen tablets. Int J Pharm. 1995; 118 (May): 191-197

72. Van der Vooh Maarschal K, Vromans H, Bolhuis GK, i cols. Effect of viscoelasticity and tableting speed on consolidation and relaxation of a viscoelastic material. Eur J Pharm and Biopharm. 1995; 42 (1): 49-55.
73. Riipi M, Yliruusi J, Kiesvaara J i cols. Effect of compression pressure and compression speed on the porosity of erythromycin acistrate tablets. Acta Pharm Fenn. 1992; 101 (4): 197-204.
74. Seitz JA, Flessland GM. Evaluation on the physical properites of compressed tablets I. Tablet hardness and friability. J Pharm Sci; 1965; 54:1353-1357.
75. Roberts RJ: The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. J Pharm Pharmacol; 1985; 37: 377-384.
76. Fell T, Newton JM. Effect of particle size and speed of compaction on density changes in tablets of cristalline and spray-dried lactose. J Pharm Sci. 1971; 60, 12 (Dec): 1866-1869.
77. Garr JS, Rubinstein MH. An investigation into the capping of paracetamol at increasing speeds of compression. Int J Pharm. 1991; 72 (May): 117-122.
78. Vogel PJ Schimdt PC. Force-time curves of a modern rotary tablet machine. Part 2. Influence of compression force and tableting speed on the deformation mechanisms of pharmaceutical substances. Drug Dev Ind Pharm. 1993; 19(15): 1917-1930.
79. Holman LE. The compressibility of pharmaceutical particulate system An illustration of percolation. Int J Pharm. 1991; 71 (Apr 22):81-84.
80. Amstrong NA, Palfrey LP. Effect of machine speed on the consolidation of four directly compressible tablet diluents. J Pharm Pharmacol. 1989; 41 (Mar): 149-151.
81. Roberts RJ, Rowe Rc. The effect of the relationship between punch velocity and particle size on the compaction behaviour of materials with varying deformation mechanisms. J Pharm Pharmacol 1986; 28: 567-571.
82. Artalejo Ortega B. Aportación al estudio de la instrumentación de máquinas de comprimir excéntricas. Tesis doctoral. 1995.

83. Harry G Physical powder compaction of pharmaceutical solids. Amidon GE. Physical and mechanical property characterization of powders
84. Harry G, Devise B, Delacourte-Thibaut A, Guyot JC i cols. Mise au point d'une technique d'étude simplifiée de l'écoulement des poudres destinées à la compression. Pharma Acta Helv. 1975; 50 (12): 432-446.
85. Écoulement. Pharmacopée Européene. 1997. Third Edition. Commission Européene de Pharmacopée, Strasbourg. 142.
86. Volume Apparent. Pharmacopée Européene. 1997. Third Edition. Commission Européene de Pharmacopée, Strasbourg. 142.
87. Wells IJ. Pharmaceutical preformulation. The Physicochemical properties of drug substances. Ellis Howood Limited, England 1988; 209-214.
88. Carr RL. Evaluating flow properties of solids. Chem Eng; 1965; 72 (1): 163-168.
89. Carr RL. Clasifying flow properties of solids. Chem Eng; 1965; 72 (2): 69-72.
90. York P. Crystall engineering and particle design for three powder compaction process. Drug Dev Ind Pharm; 1992; 18 (6) 87: 677-721.
91. Alain le Hir. Farmacia galénica. 1995. 243.
92. Fessi H, Marty JP, Puisieux F i cols. Energy relations in compression of polymeric materials and granulation. J Pharm Sci. 1981; 70 (9): 1005-1007.
93. Nelson E, Busse LW and Higuchi T. The physics of tablet compression VII. Determination of energy expenditure in the tablet compression process. J Am Pharm Ass. 1995; XLIV (4): 223-225.
94. Otsuka M, Masumoto T and Kanemiwa N. Effects of the mechanical energy of multi-tableting compression on the polymorphic transformation of chlorpropamide. J Pharm Pharmacol; 1989; 41: 665-669.
95. Guyot JC, Delacourte S and Marie B. Computer determination and compression behaviour of powder mixtures. Drug Dev Ind Pharm. 1986; 12 (11-13) 1869-1884.

96. Iranloye TA and Parrot EL. Effects of compression force particle size and lubricants on dissolution rate. J Pharm Sci. 1978; 67 (4): 535-539.
97. Ragnarsson G, Hölzer AW and Sjögren J. The influence of mixin time and colloidal silice on the lubricating properties of magnesium stearate. Int J Pharm; 1979; 18 (10): 1037-1061
98. Schumann S, Searle GD. The effects of chromium nitride ion bombardment treatment of tablet tooling on tablet adherence. Drug Dev Ind Pharm. 1992; 18 (10): 1037-1061.
99. Train D, Hersey JA. The use of laminar lubricants in compaction processes. J Pharm Pharmacol. 1960; XII (suppl): 97T-104T.
100. Salpekar AM, Augsburg LL. Magnesium lauryl sulfate in tableting effect on ejection force compressibility. J Pharm Sci. 1974; 63 (2): 289-293.
101. Kikuta J, Kitamosi N. Effect of mixin time on the lubricating properties of magnesium stearate and the final characteristics of the compressed tablets. Drug Dev In Pharm; 1994 20 (3): 343-355.
102. Phadke D, Collier JL. Effect of Degassing temperature on the specific surface area and other physical properties of magnesium stearate. Drug Dev Ind Pharm. 1994; 20 (5): 853-858.
103. Phadke D, Keeney MP, Norris DA. Evaluation of batch-to-batch and manufacturer-to-manufacturer variability i the physical properties of talc and stearic acid. Drug Dev Ind Pharm. 1994; 20 ( 5): 859-871.
104. Delacourte A, Predella P, Leterme P, i cols. A method for quantitative evaluation of the effectiveness of the lubricants used in tablet technology. Drug Dev Ind Pharm. 1993; 19 (9): 1047-1060.
105. Uniformité de masse des préparations présentées en unités de prise. Pharmacopée Européene. 1997. Third Edition. Comission Européene de Pharmacopée, Strasbourg. 133.
106. Resistance a la rupture des comprimés. Pharmacopée Européene. 1997. Third Edition. Comission Européene de Pharmacopée, Strasbourg. 135



107. Friabilité des comprimés non enrobés. Pharmacopée Européene. 1997. Third Edition. Commission Européene de Pharmacopée, Strasbourg. 134
108. Desagrégation des comprimés et des capsules. Pharmacopée Européene. 1997. Third Edition. Commission Européene de Pharmacopée, Strasbourg. 142.
109. Guyot JC, Tête L, Talk Talk S i cols. Practical interest of the cohesion index for the technological formulation of tablets. Congr Int Technol Pharm, 6<sup>th</sup>, APGI, Paris 1992; 246-254.