



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**“FUNCIONALIDAD DE CROSPVIDONAS COMO
EXCIPIENTES EN TABLETAS DE COMPRESIÓN
DIRECTA”**

TESIS

*QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO INDUSTRIAL*

PRESENTA:

DANIEL GARCÍA RAMÍREZ

ASESOR:

DR. LEOPOLDO VILLAFUERTE ROBLES



CDMX., 2017

El presente trabajo se realizó bajo la dirección y asesoría del Dr. Leopoldo Villafuerte Robles, en el laboratorio de Diseño y Estabilidad de Medicamentos de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Leopoldo Villafuerte, por permitirme colaborar en su equipo de trabajo y por todo el apoyo y la paciencia que me ha tenido a lo largo de la realización de este proyecto, en verdad muchas gracias.

A mi madre, mami sé que no ha sido fácil pero cuando niño te prometí que lo lograría y hoy lo estoy haciendo, gracias por toda la confianza que has depositado en mí y el amor que me has brindado a lo largo de mi vida, TE AMO.

A mi hermana Ely, manita sin ti ninguno de mis logros sería posible, gracias por estar a mi lado y por el apoyo que me has dado, gracias por cuidarme y soportarme, pero sobre todo gracias por el inmenso cariño que con ternura me has sabido dar desde que nací.

A mi hermano Rubén, por ser un ejemplo de esfuerzo, tenacidad y perseverancia ante los obstáculos que la vida nos pone a lo largo de nuestro camino.

A mi sobrino Israel, mi niño bonito sé que aún eres muy pequeño para entender todo lo que sucede, pero quiero que sepas que desde que tu naciste te convertiste en el principal motor de mi vida, espero este trabajo sirva como una fuente de inspiración en tu vida, tu sola existencia ya es motivo de la mía.

A mi tía Gaby, por ser una segunda madre para mí y por enseñarme la importancia del esfuerzo, la paciencia y el compromiso que uno debe tener para lograr sus objetivos, de corazón mil gracias.

A mi prima Mary y Lucy, por siempre tener una palabra de aliento en los momentos difíciles, por creer en mí y por ser una ejemplo de la pasión que uno debe tener al ejercer su profesión.

A mis amigas Liliana e Ivonne, por esos días inolvidables de trabajo y charla en el laboratorio, por sus múltiples consejos y por todo el apoyo que me brindaron para culminar este trabajo, mil gracias chicas.

A mi amigo Rafa, por ser mi compañero de aventuras estos tres últimos años y por todo el apoyo que me ha brindado para finalizar este proyecto, muchas gracias.

A Ivette, Faby, Mar, Rosita y Charly por ser los mejores amigos y compañeros a lo largo de la carrera, gracias por todo chicos.

RESUMEN

Los excipientes influyen considerablemente en la calidad de los medicamentos, en algunos casos, constituyen la mayor parte de la formulación. Por lo que su uniformidad y desempeño son puntos críticos en el diseño y procesos de producción de los productos farmacéuticos. Por esta razón, es de importancia conocer la funcionalidad de los excipientes en la etapa previa a la formulación ya que de este modo se puede estimar cuál será su desempeño en la forma farmacéutica. El conocimiento de valores específicos de las propiedades tecnológicas de los excipientes permite el establecimiento de parámetros numéricos para definir y comparar la funcionalidad. Este estudio investiga la funcionalidad de la Poliplasdon XL y XL10, en el desarrollo de una forma farmacéutica sólida. Los parámetros estudiados incluyen perfiles de desintegración de tabletas, perfiles de compactabilidad y flujo del polvo en el material puro y mezclas de los mismos con materiales excipientes solubles e insolubles en agua y con el fármaco amoxicilina. Los resultados encontrados muestran que los tiempos de desintegración de los comprimidos de Poliplasdon XL y sus mezclas son más cortos que los de la Poliplasdon XL10. La mejora en la compactabilidad de tabletas es de 25 -50% mayor con Poliplasdon XL10 que con Poliplasdon XL. Las proporciones de crospovidonas de hasta un 10% tienen poco efecto en las propiedades de flujo de otros polvos aunque la Poliplasdon XL10 pura y sus mezclas muestran índices de compresibilidad aproximadamente 20% mayores que la Poliplasdon XL. Los resultados observados son coherentes con un tamaño de partícula menor de la crospovidona XL10, en comparación con la XL.

ABREVIATURAS

BD	Densidad aparente (g/ cm ³)
CFR	Características Relacionadas a la funcionalidad
D	Dureza (N)
Dmax	Dureza máxima (N)
IC	Índice de Carr (%)
IH	Índice de Hausner (%)
Pc	Presión de compresión (MPa)
T.D	Tiempo de desintegración (s)
TD	Densidad compactada (g/ cm ³)
USP-NF	Farmacopea de Estados Unidos y Formulario Nacional

Nombres comerciales registrados y genéricos

Amoxi	Amoxicilina Trihidrato, Amoxicilina
Pharm	Pharmatosa M200, Lactosa
PVP XL	Polyplasdone XL, Crospovidona XL
PVP XL10	Polyplasdone XL-10, Crospovidona XL-10

CONTENIDO

	Pág.
AGRADECIMIENTOS	iii
RESUMEN	iv
ABREVIATURAS	v
RELACIÓN DE FIGURAS	3
I. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Excipientes	5
1.1.1 Excipientes en el desarrollo de un producto farmacéutico	6
1.1.2 Variabilidad en el desempeño de excipientes	7
1.2 Funcionalidad de excipientes	8
1.2.1 Pruebas para determinar la funcionalidad	9
1.2.1.1 <i>Desintegración</i>	10
1.2.1.2 <i>Compactabilidad</i>	11
1.2.1.2.1 <i>Curvas de compactabilidad</i>	12
1.2.1.3 <i>Flujo del polvo</i>	13
1.2.1.3.1 <i>Flujo a través de un orificio</i>	14
1.2.1.3.2 <i>Índice de Hausner</i>	14
1.2.1.3.3 <i>Índice de Carr</i>	15
1.3 Crospovidonas	16
1.4 Amoxicilina Trihidrato	17
1.5 Estearato de Magnesio	18
II. HIPÓTESIS	19
III. JUSTIFICACIÓN	20
IV. OBJETIVO	21
V. DESARROLLO EXPERIMENTAL	22
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
6.1 Efecto de las crospovidonas en la desintegración de tabletas	25
6.1.1 <i>Desintegración de tabletas de crospovidona pura</i>	25
6.1.2 <i>Efecto de las crospovidonas en la desintegración de tabletas</i>	29

6.2 Efecto de las crospovidonas en la compactabilidad de tabletas	37
6.2.1 <i>Compactabilidad de tabletas de crospovidona</i>	37
6.2.2 <i>Efecto de las crospovidonas en la compactabilidad en formulaciones de tabletas</i>	41
6.3 Efecto de las crospovidonas sobre el flujo de polvo	47
6.3.1 <i>Fluidez de las crospovidonas</i>	47
6.3.2 <i>Efecto de las crospovidonas en la fluidez de mezclas de polvo</i>	49
VII. CONCLUSIONES	55
VIII. BIBLIOGRAFIA	56

RELACIÓN DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA 1. Efecto de la adición de estearato de magnesio en el perfil de desintegración de tabletas de crospovidona, Poliplasdonas XL y XL10.	26
FIGURA 2. Efecto del estearato de magnesio en el tiempo de desintegración de crospovidonas, tabletas de Poliplasdonas XL y XL10. Puntos calculados mediante regresión lineal para una $P_c = 178$ MPa.	27
FIGURA 3. Efecto de las crospovidonas Poliplasdonas XL y XL10 sobre el tiempo de desintegración en tabletas de Pharmatose M200.	31
FIGURA 4. Efecto de las crospovidonas Poliplasdonas XL y XL10 sobre el tiempo de desintegración de tabletas de fosfato de calcio.	32
FIGURA 5. Efecto de la Poliplasdonas XL y la presión de compactación sobre el perfil de desintegración de las tabletas de Amoxicilina que contienen 1% y 2% de estearato de magnesio.	34
FIGURA 6. Efecto de las crospovidonas sobre el tiempo de desintegración promedio en tabletas de Amoxicilina que contienen estearato de magnesio.	35
FIGURA 7. Efecto del estearato de magnesio en el perfil de compatibilidad de tabletas de Poliplasdonas XL.	38
FIGURA 8. Efecto del estearato de magnesio en la compactabilidad calculada ($P_c = 207$ MPa) de crospovidonas, Poliplasdonas XL y XL10.	40
FIGURA 9. Efecto de las crospovidonas Poliplasdonas XL y XL10 sobre la compactabilidad de Pharmatose M200.	41
FIGURA 10. Efecto de las crospovidonas Poliplasdonas XL y XL10 sobre la compactabilidad de fosfato de calcio.	43
FIGURA 11. Efecto de la Poliplasdonas XL (5%) sobre el perfil de compactabilidad de tabletas de amoxicilina que contienen 2% de estearato de magnesio.	44
FIGURA 12. Efecto de las crospovidonas Poliplasdonas XL y XL10 sobre la compactabilidad promedio ($P_c = 136$ MPa) en tabletas de amoxicilina que contienen estearato de magnesio (1% y 2%).	45

FIGURA 13. Efecto de estearato de magnesio en la compresibilidad de los polvos de crospovidonas Poliplasdona XL y XL10.	48
FIGURA 14. Efecto de las crospovidonas Poliplasdona XL y XL10 sobre la compresibilidad del polvo de fosfato de calcio.	50
FIGURA 15. Efecto de la crospovidona Poliplasdonas XL y XL10 sobre la compresibilidad del polvo de Pharmatose M200.	51
FIGURA 16. Efecto de las crospovidonas Poliplasdona XL y XL10 sobre la compresibilidad del polvo de amoxicilina que contiene 1% y 2% de estearato de magnesio.	52
FIGURA 17. Efecto de la Poliplasdona XL y XL10 sobre el promedio del flujo del polvo, a través de un orificio de 6 mm, de amoxicilina que contiene 1% y 2% de estearato de magnesio.	53

I. INTRODUCCIÓN

En términos generales, la calidad de los medicamentos no solo depende de los principios activos y los procesos de producción, sino también del desempeño de los excipientes. El concepto tradicional del excipiente como un componente distinto de la sustancia activa ha experimentado una evolución sustancial de vehículo “inerte” y barato a componente funcional y esencial de la formulación.

Hoy en día los excipientes se eligen para llevar a cabo una variedad de funciones que garanticen la estabilidad y la biodisponibilidad del fármaco en el producto y su fabricación a escala de producción. Más allá de las necesidades de la forma de dosificación, los excipientes son requeridos para llevar a cabo funciones tecnológicas importantes y específicas, en particular en el caso de las formas de dosificación sólidas. Como consecuencia de ello, su caracterización debe ir más allá de las simples pruebas de identidad, pureza y estabilidad especificadas en general por las monografías de la Farmacopea (*Pifferi, 1999*).

1.1. Excipientes

La Farmacopea y el Formulario Nacional de los Estados Unidos de América define a los excipientes como: Cualquier componente que se agrega intencionalmente a la formulación de una forma farmacéutica, que es diferente del principio activo (*USP NF 2002*).

En la industria farmacéutica, los excipientes a menudo se definen como componentes no funcionales dentro de una forma de dosificación. Sin embargo, éstos se añaden a formulaciones de dosificación farmacéuticas por múltiples razones, y principalmente, son incluidos con el fin de ayudar al procesamiento o para mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad o aceptabilidad del paciente (*Gamble y cols., 2010*).

Los excipientes en ocasiones constituyen hasta el 90 % en peso de la formulación y por lo tanto influyen críticamente en el desempeño del producto. De ello se

desprende que el desempeño de una forma de dosificación no se puede separar de la funcionalidad de los excipientes que lo constituyen (*Chamarthy, 2009*).

En el sentido antes mencionado el papel de los excipientes en el desarrollo de medicamentos involucra algunos elementos claves de suma relevancia. Entre ellos está, el perfil del producto, es decir, determinar las características que tendrá el producto terminado; las cuales deberán permanecer dentro de límites establecidos, con la finalidad de asegurar la calidad para aprobar su liberación (Atributos Críticos de Calidad) (*Miinea y cols., 2009*).

1.1.1. Excipientes en el desarrollo de un producto farmacéutico

En la producción industrial de medicamentos, las sustancias activas rara vez tienen los requisitos físicos necesarios para su procesamiento, un ejemplo es la compresión de los fármacos en formas sólidas, como lo son las tabletas, donde la adición de coadyuvantes en las formulaciones se convierte en un requisito.

El principio activo y los excipientes por si solos casi nunca tienen las propiedades físicas y mecánicas adecuadas para una tecnología de compresión (*Nachaegari y Bansal, 2004*).

La selección de excipientes durante el desarrollo de un producto farmacéutico debe enfocarse en las características que se desean o se buscan en el excipiente. Por ejemplo, funcionalidad, consistencia del material, aceptación por autoridades sanitarias, costo, su disponibilidad y su origen. Una selección sin prudencia tanto de excipientes así como de los proveedores puede crear problemas que podrían conducir al fracaso del desarrollo del producto o bien de su producción (*Villafuerte, 2011*).

Recientemente, los conceptos de Calidad a través del Diseño (Quality by design) se han aplicado al desarrollo farmacéutico y a la producción de medicamentos, contribuyendo favorablemente a la obtención de formulaciones más robustas, con menor tiempo y costo de desarrollo, donde el uso de un excipiente bien

caracterizado parece ser una solución a muchas de las propiedades que limitan al principio activo (*Correia y Bica, 2011*).

Si bien, la aplicación de los conceptos de la Calidad a través del diseño destacan la necesidad de caracterizar los atributos de los materiales como lo son, sus propiedades de tamaño y distribución, sus propiedades térmicas, químicas, reológicas y mecánicas, es necesario también caracterizar su comportamiento tecnológico como materia prima y hacer explícito su desempeño en la formulación y en el proceso de fabricación (*Chang y col., 2007*).

1.1.2. Variabilidad en el desempeño de los excipientes

Todas las materia primas, incluyendo los excipientes, deben cumplir con las expectativas de las autoridades regulatorias (o sus delegados, Farmacopeas) (*Doelker y cols., 1987*). Sin embargo, las pruebas incluidas en las Farmacopeas para excipientes se basan principalmente en la verificación de la identidad, pureza y estabilidad química y son sólo pruebas limitadas a las partículas y a las propiedades físicas del polvo. De esta manera, hay muestras de excipientes que satisfacen los requerimientos de las monografías farmacopeicas pero con un desempeño inesperado durante el proceso y en la forma de dosificación final, debido a sus diferencias en las características de estado sólido (*Landin y cols., 1993*).

Por consiguiente, un certificado de análisis de excipientes puede no proporcionar la suficiente confianza de la equivalencia entre los vendedores y / o lotes. Esto debido a que no se considera en su totalidad los múltiples factores: diferencias en las materias primas, procesos de fabricación, temporada, condiciones de almacenamiento y transporte, que contribuyen a la variabilidad entre dos o más lotes provenientes de un mismo proveedor (*Moreton, 2009*).

Los excipientes son importantes en cualquier formulación farmacéutica, y son parte fundamental del espacio de diseño que conforma la calidad por diseño.

El término “variabilidad del excipiente” parece ser un punto clave en el diseño de los experimentos utilizados para definir dicho espacio. Por lo tanto, no solo se tiene que considerar la integridad química (identidad, ensayo, impurezas) de los excipientes sino también conocer y entender lo más posible los excipientes que se utilizaran, incluyendo como se fabrican y se procesan, los orígenes de su desempeño y cualquier prueba sustituta de desempeño que pueda ser apropiada.

1.2. Funcionalidad de Excipientes

Todos los excipientes tienen una función o un propósito, de lo contrario, no habría un porqué de su inclusión en la formulación de medicamentos. *“Para agregar un excipiente debe haber un propósito definido y saberse cuál es su funcionalidad o su utilidad en la formulación” (Carlin, 2004).*

Los excipientes se incluyen en una formulación por poseer propiedades que en conjunto con un proceso permiten fabricar un medicamento con las especificaciones requeridas. Las propiedades deseadas de un excipiente se refieren a su desempeño funcional o funcionalidad.

La funcionalidad ha sido definida como: *una propiedad deseable de un material que ayuda a la fabricación y mejora la producción, la calidad o el desempeño del producto farmacéutico (Moreton, 2006).*

La funcionalidad sólo puede evaluarse adecuadamente en el contexto de una formulación y un proceso de fabricación particular. Puesto que la funcionalidad está ligada intrincadamente a la formulación y al proceso, y todas las formulaciones son diferentes, la funcionalidad en sí misma es una cuestión para el usuario del excipiente y el proveedor.

Sería imposible establecer un estándar aceptado para la funcionalidad de un excipiente en particular en una monografía farmacopeica, ya que su funcionalidad en una formulación puede ser disfuncional para otra formulación (Moreton, 2004). Sin embargo, ciertas propiedades de los excipientes podrían relacionarse a la

funcionalidad de una manera más general y servir como medio de control de los excipientes.

La industria farmacéutica tiende a relacionar la funcionalidad de un polvo con el tamaño y la morfología de las partículas individuales. Si bien el énfasis en las partículas individuales es útil, en realidad, se trata de conjuntos de varios millones de partículas, incluso en la cápsula o tableta más pequeña (*Johanson, 1999*).

El efecto integrado de las partículas individuales es lo que realmente gobierna la manipulación de polvos y el procesamiento físico, sugiriendo así que el conocimiento de las propiedades de un polvo farmacéutico a granel es esencial para la definición de su funcionalidad. De esta forma, estas características relacionadas resultan ser sustitutos de la funcionalidad, ya que pueden ser medidas y así establecer límites (*Moreton, 2004*).

Un enfoque actual, es identificar una prueba sustituta, por lo general una prueba física que tiene alguna relación con la funcionalidad requerida. La Farmacopea Europea define tales propiedades como "características relacionadas a la funcionalidad (CFR)", mientras que la USP -NF utiliza el término "pruebas de desempeño" (*Moreton, 2006*).

1.2.1. Pruebas para determinar la funcionalidad

Las pruebas de funcionalidad comprenden un ensayo físico o tecnológico para determinar que se logrará un efecto deseado en la formulación. Las pruebas o ensayos de funcionalidad de los excipientes son una tendencia de la industria farmacéutica ya que muchas materias primas requieren de algún tipo de pruebas de funcionalidad para determinar su desempeño en el producto farmacéutico terminado (*Larner y cols., 2006*).

El desempeño de los excipientes en tabletas puede ser evaluado en tres niveles: con los excipientes en polvos, como una forma de dosificación de excipientes puros y como una formulación de un fármaco dado que contiene los excipientes.

Los dos primeros niveles corresponden a una funcionalidad sustituta que pertenece a una fase de preformulación. El conocimiento de la funcionalidad sustituta permite predecir si un excipiente en particular tendrá la funcionalidad requerida para que cumpla con las especificaciones de un producto terminado, en todos los aspectos. El tercer nivel corresponde a la funcionalidad explícita de los excipientes para desarrollar una formulación apropiada de un medicamento y un proceso de fabricación efectivo para producir una tableta (*Díaz y Villafuerte, 2010*).

En la actualidad, se considera que la funcionalidad de los excipientes podría determinarse a través de pruebas de funcionalidad subrogadas como son: curvas de compactabilidad, flujo de polvo y propiedades de desintegración de los excipientes individuales, en su forma de tabletas (*Villafuerte, 2011*).

1.2.1.1. Desintegración

La prueba de desintegración se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba, en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecidas (*FEUM 11ª ED*).

La desintegración del comprimido se realiza en los estudios de preformulación, con la finalidad de obtener un indicativo de cómo será la liberación del principio activo en las formas de dosificación sólidas (*Zhao y cols., 2005*), si bien, una desintegración lenta casi siempre asegura una biodisponibilidad lenta, una desintegración rápida no asegura obtener una biodisponibilidad rápida (*Carter, 2002*).

El énfasis en la disponibilidad del principio activo pone de manifiesto la importancia de realizar pruebas de desintegración en las tabletas como un criterio para garantizar el comportamiento de disolución del fármaco (*Rajni y cols., 2012*).

Kottke y cols (1992) reportaron que en formulaciones de tabletas de Hidroclorotiazida preparadas por granulación vía húmeda, los comprimidos que contenían Avicel presentaron tiempos de desintegración significativamente más

largos que las formulaciones que contenían almidón. Además, estos comprimidos mostraron un perfil de disolución que era significativamente diferente de las formulaciones de almidón, en particular durante las primeras etapas del proceso de disolución.

Mehta y cols (2011) emplearon la prueba de desintegración y disolución *in vitro*, entre otras, para investigar la habilidad, como agente desintegrante, de la cascara de *Plantago ovata* en el desarrollo de tabletas de Famotidina por compresión directa. Encontrando que *P. ovata* resultó ser mejor desintegrante en una concentración de 10%, al tener menores tiempos de desintegración que el almidón de maíz y las preparaciones de Famotidina comerciales.

Odeku y Akinwande (2012) utilizaron las pruebas de desintegración y disolución para evaluar las propiedades de liberación de Paracetamol de tabletas que incluían en su formulación almidón modificado por hidrólisis ácida en concentraciones de 5 y 10%, encontrando que la desintegración y tiempos de disolución de comprimidos de paracetamol disminuyeron con el aumento en la concentración de almidón.

Lo mencionado antes destaca la importancia de las pruebas de desintegración, como un ensayo previo que proporciona conocimiento del comportamiento de los excipientes en etapas posteriores del desarrollo de medicamentos.

1.2.1.2. Compactabilidad

Las propiedades de los polvos farmacéuticos para producir tabletas se caracterizan por su compactabilidad. La compactabilidad es definida como la capacidad de un material para formar aglomerados coherentes o compactos mecánicamente fuertes después de la compresión (*Leuenberger y Rohera, 1986*). Sin embargo, para los propósitos prácticos, conocer la compactabilidad de una capa de polvo, es entendida como la capacidad de un material en polvo que se comprime para formar un sólido de una resistencia mecánica específica (*Santl y cols., 2011*).

La compactabilidad de los materiales, expresada como la resistencia mecánica de una tableta, proporciona una medida del potencial de unión del material de que se trate. Esta información se utiliza como un parámetro de funcionalidad en la selección de los excipientes (Rodríguez y Villafuerte, 2014).

1.2.1.2.1. Curvas de compactabilidad

Uno de los procedimientos para caracterizar y clasificar las propiedades mecánicas de los materiales farmacéuticos es el uso de pruebas de compactación; y así obtener una serie de índices del desempeño en la producción de tabletas. Uno de estos métodos estudia la evolución de la resistencia a la ruptura de la tableta con el aumento de la presión de compactación. Se ha observado que la resistencia a la ruptura aumenta con el incremento de la presión de compactación hasta un cierto límite. Después de esto, conforme aumenta la presión de compactación, la resistencia a la ruptura se estabiliza. En general, el perfil de la compactabilidad tiende a ser de forma sigmoidea (Nordström y cols., 2011).

Los perfiles compactabilidad con forma sigmoidea se han descrito con una ecuación basada en la distribución de Weibull (Ecuación 1) (Castillo y Villafuerte, 1995a). Recientemente, este modelo se ha utilizado para describir la compactabilidad de celulosas como indicativo de su funcionalidad como excipientes de tabletas (Díaz y Villafuerte, 2010).

$$\ln\left(-\ln\left(1 - \frac{D}{D_{max}}\right)\right) = n * \ln P_c + I \dots\dots\dots \text{Ecuación 1}$$

Donde:

D = Dureza de la tableta o resistencia a la ruptura,

D_{max} = Dureza máxima alcanzada por la tableta,

P_c = Presión de compactación,

n = Pendiente de la curva, e I = Intercepto de la curva.

La compactabilidad de los materiales se define utilizando los parámetros de regresión de la Ecuación 1. Las curvas de compactabilidad describen la relación entre la dureza o la resistencia a la ruptura de los comprimidos y la presión de compactación utilizada para obtenerlos.

El uso de la compactabilidad como un parámetro de funcionalidad ha sido empleado en investigaciones anteriores. *Chamarty S. y cols (2009)*, al someter muestras de almidón disponible comercialmente a un proceso de compactación, encontraron que las propiedades de compactación de dos lotes eran claramente diferentes en todas las condiciones ambientales y de procesamiento probados.

Por otra parte, *Gamble y cols (2010)* utilizaron la compactabilidad, entre otros parámetros, para estudiar la variabilidad entre diferentes lotes inter- e intra-proveedores de Lactosa Anhidra y el posterior impacto de estas diferencias en la capacidad de procesamiento y / o la funcionalidad.

La fuerza de un compacto es una de las características más críticas de los comprimidos farmacéuticos. El principal motivo de determinar la resistencia a la ruptura como un parámetro de compactabilidad es que una diferencia en el desempeño tecnológico entre diferentes lotes no podría ser anticipado basado en los resultados de los ensayos de caracterización establecidos en farmacopeas.

1.2.1.3. Flujo del polvo

Las propiedades físicas de los polvos farmacéuticos son de suma importancia en la industria farmacéutica. La fluidez del polvo es el resultado combinado de la influencia de las propiedades físicas de los materiales y el equipo utilizado para manipular, almacenar o procesar el material (*Bell, 1999*). El diseño y la solución de problemas de flujo de masa en tolvas requieren la medición del flujo de polvo (*Fitzpatrick y cols, 2004*). Las operaciones de tableteo requieren excipientes con buen flujo y propiedades físicas y mecánicas adecuadas (*Mullarney y cols., 2003*).

En la industria farmacéutica, en particular, el flujo uniforme de mezclas de sólidos es una de las consideraciones más importantes en la fabricación de formas de dosificación sólidas. El conocimiento de sus propiedades de flujo es de importancia crítica en las operaciones tales como mezcla, compresión de tabletas, llenado de la cápsula, el transporte y en las operaciones de escalado (*Prescott y Barnum, 2000*). Las propiedades de flujo de los polvos se predicen comúnmente utilizando parámetros tales como, índice de compresibilidad, IC, y la relación de Hausner (*Shah y cols., 2008*).

1.2.1.3.1. Flujo a través de un orificio

La velocidad de flujo de un material depende de muchos factores, algunos de los cuales están relacionados con las partículas y algunos relacionados con el proceso. El control de la velocidad de flujo del material a través de un orificio se ha propuesto como la mejor medida de la fluidez de un polvo. Ésta se mide generalmente como la masa que fluye por unidad de tiempo desde cualquiera de una serie de depósitos (cilindros, embudos y tolvas), la medición puede ser en incrementos discretos o continuos (*USP37- NF*).

1.2.1.3.2. Índice de Hausner

Se ha sugerido que la compresibilidad de un material en polvo podría ser un indicador de la tendencia del flujo del mismo. Esto a menudo se expresa en términos de índice de Hausner (IH), que es la relación entre la densidad de polvo compactada (TD) y la densidad aparente (BD) (*Thalberg et al., 2004*) (ecuación 2). *Riley y Hausner (1970)* fueron los primeros en señalar la importancia de esta la relación.

$$IH = \frac{TD}{BD} \dots\dots\dots \text{Ecuación 2}$$

1.2.1.3.3. Índice de Carr

Un indicador relacionado calculado a partir de densidades de los polvos es el índice de Carr (1965) que es la relación de la diferencia de la densidad aparente compactada (TD) menos la densidad aparente del polvo vertido (BD) entre la densidad aparente compactada (ecuación 3).

$$IC = \frac{TD-BD}{TD} \times 100 \dots\dots\dots \text{Ecuación 3}$$

Los materiales cohesivos tienen una relación de Hausner mayor que 1.4 (Cain, 2002). Según Carr (1965), los materiales que tienen un índice mayor de 20 a 25% son clasificados como materiales de flujo no libre.

Estos índices han sido utilizados en investigaciones anteriores. Zou y Yu (1996) quienes realizaron estudios experimentales para investigar el efecto de las características de empacamiento, tales como la porosidad en función de la forma de la partícula, observaron una disminución en la relación de Hausner con un aumento en la esfericidad de las partículas.

Chan y Page (1997) observaron resultados similares cuando realizaron estudios de fluidez de varios tipos de polvo. Ellos observaron que las partículas de forma irregular de polvo de cobre exhiben densidades de empaque más bajas, menor fluidez, relaciones de Hausner más altas y coeficientes de fricción interna mayores. Dando como explicación que este comportamiento de las partículas irregulares es debido a una adherencia temporal o interacción entre partículas, lo que impide su movimiento y por tanto provocan un aumento de la fricción entre las partículas durante el flujo del polvo.

La medición de las propiedades de flujo de los polvos ayuda a entender la cohesividad y la tendencia a la aglomeración de los materiales, y de esta manera proporcionar una comprensión fundamental de las características y atributos de calidad importantes en términos de flujo de polvo.

1.3. Crospovidonas

La Polivinilpirrolidona enlazada transversalmente o Crospovidona son homopolimeros sintéticos e insolubles que contienen menos del 1.5% de material soluble. Las partículas de crospovidona son granulares, de alta porosidad y no forman complejos con los fármacos.

Estos desintegrantes aceleran la desintegración de la tableta por la absorción de grandes cantidades de agua cuando se exponen a medios acuosos. La variación del pH del medio no afecta la acción desintegrante de las crospovidonas. Estas son usadas en niveles de concentración bajos (2- 5%) en los procesos de compresión directa y granulación húmeda y seca (*Kumar y Nirmala, 2012; Chen y cols, 1997*).

En contacto con el agua, esta es fácilmente absorbida por la crospovidona formando una capa de hidratación alrededor de las partículas, llenando y saturando gradualmente sus poros internos. La estructura reticulada de la crospovidona se comporta como una malla para evitar la pérdida de agua atrapada dentro de los poros internos, su mecanismo de acción es parecido al modelo de esponja propuesto para celulosa microcristalina (*Jain y cols, 2010*).

La crospovidona es uno de los tres superdisgregantes descritos en la literatura. Esta es un agente de desintegración a concentraciones de 2-5 % y es un aglutinante-desintegrante eficaz en tabletas preparadas por granulación vía húmeda. Se considera que sus propiedades de hinchamiento junto con su distribución de tamaño de partículas hacen que los grados más finos de crospovidona trabajen eficientemente en formulaciones de desintegración rápida (*Quadir y Kolter, 2006*).

La Crospovidona está disponible en varios grados que difieren principalmente en su tamaño de partícula, por ejemplo la Poliplasdon XL es un grado más grueso mientras que la Poliplasdon XL10 es un grado más fino. El tamaño de partícula más pequeño de la Poliplasdon XL10 (25-40 micras) provoca un mayor volumen

y densidades del polvo vertido y el compactado de 0.3 g/mL y 0.5 g/mL respectivamente, mientras que la Poliplasdon XL, con un tamaño de partícula de 110-140 micras, presenta un volumen y densidades compactadas de 0.3 g/mL y 0.4 g/mL, respectivamente (*Poliplasdon*, 2013).

1.4. Amoxicilina Trihidrato

La amoxicilina es una aminopenicilina semisintética, con una actividad bactericida de amplio espectro, utilizada como trihidrato en productos orales. La amoxicilina trihidrato es comúnmente un polvo cristalino blanco o casi blanco y se absorbe bien cuando se administra por vía oral, con una biodisponibilidad mucho más alta de lo esperado en base a sus propiedades físico-mecánicas y biofarmacéuticas (*Shahhet y cols*, 2011).

La forma de trihidrato es ligeramente soluble en agua y es estable en estado sólido, esto posiblemente debido al efecto del agua contenida y a su comportamiento higroscópico. Debido a su pobre solubilidad, el trihidrato de amoxicilina es considerado un fármaco candidato a dar problemas de biodisponibilidad relacionados con la disolución.

Muchos de los excipientes insolubles disminuyen la velocidad de disolución de la amoxicilina trihidrato, y diferentes grados de celulosa microcristalina disminuyen la velocidad de disolución del fármaco a diferentes niveles.

Cuando la amoxicilina es utilizada para el desarrollo de una forma farmacéutica sólida los aglutinantes deben ser seleccionados cuidadosamente para asegurar el éxito de la formulación, especialmente cuando el fármaco está presente en una dosis alta y tiene algunas dificultades de compactibilidad y fluidez (*Pasqualoto y cols*, 2004).

1.5. Estearato de Magnesio

El estearato de magnesio, es un lubricante ampliamente utilizado en formulaciones farmacéuticas para la compresión de tabletas. Es un material cohesivo que mejora las propiedades de flujo cuando se añade en pequeñas cantidades, en mayores cantidades podría deteriorar el flujo (*Shah y cols., 2008*).

En la literatura, el mecanismo aceptado de lubricación, por estearato de magnesio, es la formación de una película delgada que rodea las partículas. Por lo tanto, se reducen las fuerzas de cohesión de las partículas, fuerzas Van der Waals. Otras explicaciones se basan, en la naturaleza hidrófoba del estearato de magnesio, que disminuye significativamente, la adherencia de las partículas. Debido al llenado de las cavidades de la superficie de las partículas por el lubricante (*Léonard y Abatzoglou, 2011*).

Si la distribución del estearato de magnesio no es homogénea, diferentes porciones de la formulación podría tener propiedades de flujo muy diferentes. Lo que a su vez podría causar otros efectos indeseables, incluyendo la variabilidad de peso, inconsistencia en la dureza, y desviaciones en las propiedades de disolución (*Wu, C., y cols., 2003*). Claramente, una cantidad óptima y una buena distribución del lubricante, son necesarios para asegurar una buena fluidez y propiedades aceptables en las tabletas (*Léonard y Abatzoglou, 2011*).

II. HIPÓTESIS

Si conocemos la funcionalidad de la Poliplasdon XL y la Poliplasdon XL-10, podremos controlar su calidad entre un lote y otro de fabricación y podremos predecir su comportamiento en una formulación farmacéutica, facilitando así su diseño.

III. JUSTIFICACIÓN

Más de un millar de materias primas están disponibles a partir de una multitud de fuentes y se utilizan hoy en día en la industria farmacéutica. Más allá de las necesidades de la forma de dosificación, los excipientes son necesarios para realizar funciones tecnológicas importantes y específicas, en particular en el caso de formas de dosificación sólidas. Como consecuencia de ello, su caracterización debe ir más allá de las simples pruebas de identidad, pureza y potencia especificadas en general por las monografías de la Farmacopea.

La comprensión y la descripción adecuada de las propiedades de los materiales farmacéuticos son fundamentales para desarrollar de manera eficaz y racional formas de dosificación farmacéuticas. De acuerdo a la teoría de la calidad a través del diseño (*Quality by design*), el conocimiento de las características de funcionalidad de los excipientes, permite reducir los tiempos para el desarrollo de los productos farmacéuticos, a su vez nos ayuda a controlar mejor sus propiedades, entre un lote de fabricación y otro, así como su impacto en la forma farmacéutica. En este sentido, es necesario realizar pruebas de funcionalidad estandarizadas que garanticen el comportamiento del excipiente durante la formulación y las fases de producción.

IV. OBJETIVO

Determinar la funcionalidad de la Poliplasdon XL y Poliplasdon XL-10, en el desarrollo de una forma farmacéutica sólida, a través de pruebas subrogadas; curvas de compactabilidad, propiedades de flujo y de desintegración del material puro y pruebas de funcionalidad explícita de mezclas de los mismos con materiales excipientes solubles e insolubles en agua y con el fármaco amoxicilina.

V. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Materiales.

Los materiales usados en este estudio fueron:

- Amoxicilina Trihidrato, lote MB2433, Química Alkano
- Crospovidona NF, Poliplasdon XL (PVP XL), lote 03100261478, Ashland, ISP-Technologies Inc
- Crospovidona NF, Poliplasdon XL-10 (PVP XL10), lote 03100262509, Ashland, ISP-Tecnologies Inc
- Estearato de Magnesio, Helm de México
- Fosfato Tricálcico, Drotasa
- Pharmatose M200 USP, lote 02422, Helm de México

Metodología.

Preparación de mezclas.

Los polvos correspondientes a 30 g de las mezclas se pesaron y se procesaron en un mezclador de pantalón durante 25 min, a 26 rpm. La Poliplasdon XL y XL10 se mezclaron por separado con estearato de magnesio a proporciones de 1% y 2%, con proporciones de Fosfato de calcio de 97%, 95% y 90%, con Pharmatose M200 en proporciones de 97%, 95% y 90%, y con mezclas de Amoxicilina Trihidrato que contenían 1% y 2% de Estearato de magnesio en proporciones de 95% y 97%.

Elaboración de tabletas

Se pesaron, por triplicado, 150 mg de cada de los materiales puros y de cada una de las mezclas anteriormente descritas y fueron compactadas durante 10 s en una

prensa hidráulica equipada con un manómetro, a una serie de presiones de compactación (27 MPa a 207 MPa), usando punzones planos circulares de 8 mm.

Tiempo de desintegración

El tiempo de desintegración se midió utilizando 900 ml de agua a 37 ° C, utilizando el aparato de ensayo de desintegración USP sin discos (TEMSA-México). El tiempo de desintegración se tomó como el tiempo requerido para que cada una de las tabletas pase completamente a través de la malla o el tiempo necesario para obtener una masa suave y sin ningún tipo de aglomerados duros. El valor se registró como la media de las tres tabletas.

Resistencia a la ruptura

La resistencia a la ruptura de la tableta se midió por triplicado. Para esta prueba se utilizó un probador de dureza de tabletas Erweka TBH30. El procedimiento era colocar cada tableta diametralmente entre dos superficies planas y aplicar presión hasta que la tableta se rompiera. El resultado fue presentado como el valor promedio de las tres tabletas y se expresó como curvas de compactabilidad en contra de la presión de compactación utilizada para obtener los comprimidos.

Flujo de polvo

El equipo utilizado para evaluar el flujo de polvo es similar al utilizado para determinar la densidad aparente de los polvos (*Kibbe, 2000; Villafuerte, 2001*). El equipo sedimentador se ajustó a una velocidad de 50 golpes por minuto y para elevar una probeta graduada hasta una altura de 15 mm. Este dispositivo utiliza un cilindro graduado (probeta de 100 ml) unido a un embudo de vidrio con un orificio de 6 mm- 3.3- ángulo de 60 °, que se puede cerrar con una varilla de vidrio. Una vez que la muestra fue pesada (25 g) y colocada en el embudo cerrado, se inició el funcionamiento del dispositivo y al mismo tiempo fue retirada la varilla de vidrio. El tiempo necesario para vaciar los 25 g del polvo del embudo a través de su

orificio se utiliza para calcular la velocidad del flujo de polvo. Los resultados registrados son el promedio de 5 repeticiones con la misma muestra. Los polvos se tamizaron a través de una malla de número 20 después de cada repetición.

Densidad aparente y compactada.- La densidad aparente (*BD*) y la compactada (*TD*) de los polvos se determinó utilizando el aparato mencionado anteriormente ($n = 5$). Para ello, una probeta de 100 ml se llenó con 25 g de la muestra y se registró el volumen inicial (volumen a granel) y el volumen resultante después de 10 golpes. El proceso continuó hasta que 3 mediciones sucesivas de volumen se mantuvieran constantes (volumen de compactación). La densidad aparente se calculó como la relación de la masa y el volumen inicial o volumen a granel, mientras que la densidad compactada con la relación de la masa y el volumen de compactación. El Índice de Carr o índice de compresibilidad (IC) se calculó de acuerdo a la ecuación 3.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Efecto de las crospovidonas en la desintegración de tabletas

Las Crospovidonas poseen una serie de propiedades que son útiles en la fabricación de diferentes productos farmacéuticos y formas de dosificación. La propiedad más importante de las crospovidonas como excipiente es su desintegración y el efecto mejorador de la disolución que puede ser utilizado en tabletas, gránulos y cápsulas de gelatina dura. Las Crospovidonas son excipientes de tabletas clasificados como desintegrantes y su funcionalidad principal cuando se usan como excipiente en tabletas es la promoción de la desintegración.

6.1.1. Desintegración de tabletas de crospovidona pura

La Figura 1 muestra el efecto del aumento de la presión de compresión sobre el tiempo de desintegración de las tabletas de crospovidona. Como puede observarse en la gráfica, la presión de compresión aumentó el tiempo de desintegración de las tabletas de Poliplasdon XL pura. A pesar de ello, todas las tabletas lograron desintegrarse con rapidez (en un tiempo menor a 2 min). Por su parte, los tiempos de desintegración de las tabletas de Poliplasdon XL10 permanecieron prácticamente sin cambios al experimentar un aumento en la fuerza de compresión. Por otro lado, la adición de estearato de magnesio en concentraciones del 2% reduce los tiempos de desintegración de las tabletas de ambos tipos de crospovidonas, sin embargo, la fuerza de compresión no parece tener prácticamente efecto en tabletas que contienen crospovidona-estearato de magnesio.

El efecto del estearato de magnesio en el tiempo de desintegración de las tabletas se atribuye a dos fenómenos: la pérdida de afinidad por el agua que experimentan los comprimidos de crospovidona debido a los dominios hidrófobos de grasa del lubricante presentes y a la pérdida de coherencia en las tabletas ocasionada por la debilidad mecánica propiciada por estos mismos dominios hidrófobos;

predominando en mayor proporción este último fenómeno. Como se verá posteriormente, cuando observemos la gráfica de compactabilidad, podremos notar una pérdida en la dureza de las tabletas de Poliplasdone XL aproximadamente del 48 %, después de la adición de 2 % de estearato de magnesio. Esto contribuye a, una disminución alrededor del 35 % en el tiempo de desintegración observado. De la misma manera, una pérdida del 35% en la dureza de los comprimidos de Poliplasdone XL10 produce una disminución del 23 % en el tiempo de desintegración.

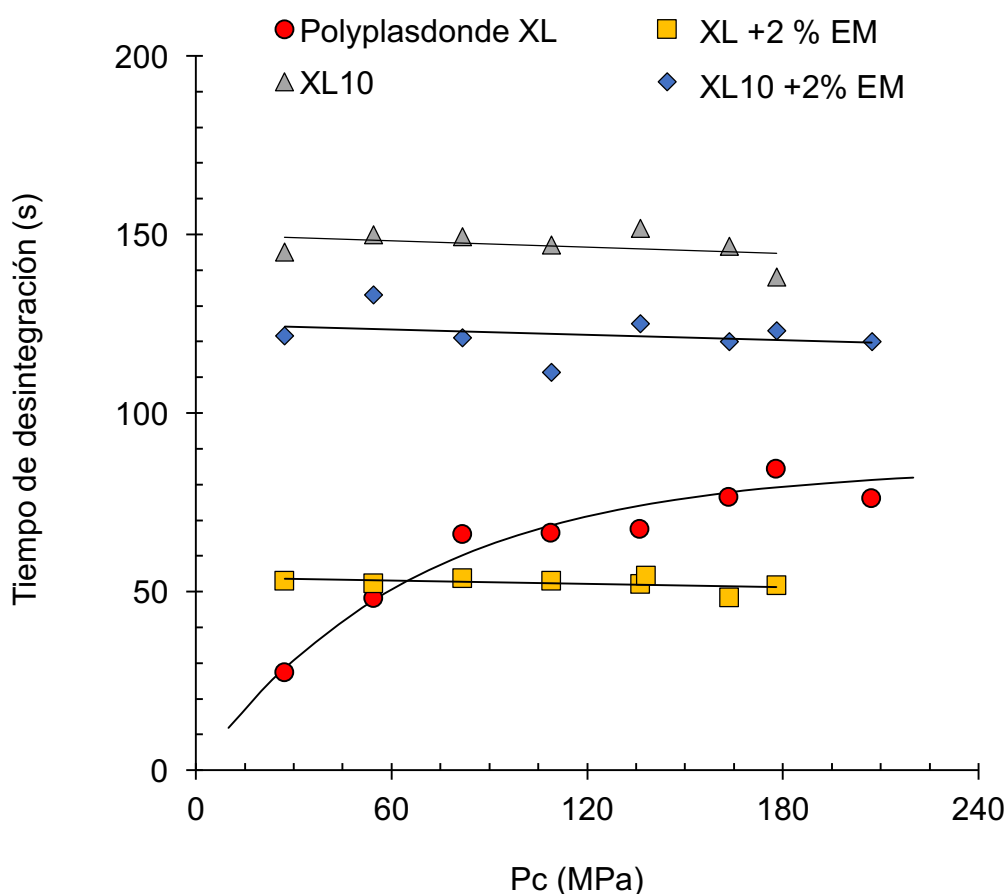


FIGURA 1. Efecto de la adición de estearato de magnesio en el perfil de desintegración de tabletas de cospovidona, Poliplasdone XL y XL10.

El tiempo de desintegración *in vitro* de la Poliplasdone XL 10 encontrado, es casi el doble que el de Poliplasdone XL. En esa misma figura, el tiempo de

desintegración *in vitro* fue rápido en las tabletas que contenían Poliplasdon XL y un poco más lenta en las tabletas que contienen Poliplasdon XL10.

La Figura 2 representa la capacidad de desintegración de las tabletas de crospovidona y sus mezclas con estearato de magnesio, considerando los tiempos de desintegración calculados por regresión lineal para una presión de compactación de 178 MPa. Las tabletas de Poliplasdon XL y XL10 muestran la misma tendencia hacia la disminución de los tiempos de desintegración conforme aumenta la proporción de estearato de magnesio. La desintegración más rápida de las tabletas de Poliplasdon XL puede ser atribuido a su mayor tamaño de partícula promedio (110-140 micras) y a una compactabilidad inferior, en comparación con las de la Poliplasdon XL10 (25-40 micras) (Polyplasdona, 2013).

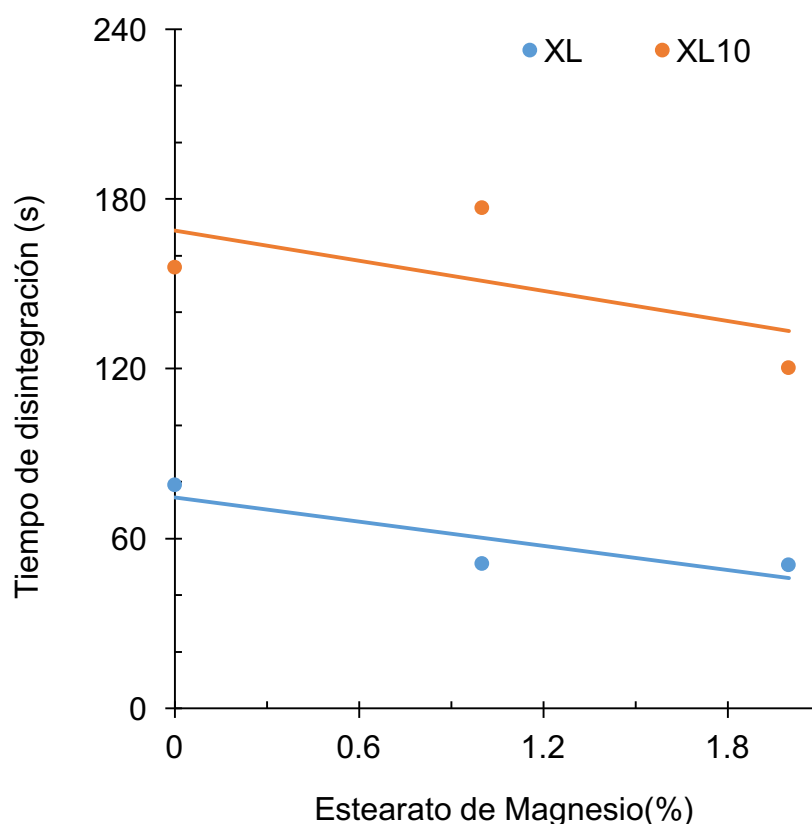


FIGURA 2. Efecto del estearato de magnesio en el tiempo de desintegración de crospovidonas, tabletas de Poliplasdonas XL y XL10. Puntos calculados mediante regresión lineal para una $P_c = 178$ MPa.

Un tamaño mayor en las partículas provee de una mayor porosidad al lecho de polvo y a la tableta, ocasionando que el proceso de absorción de agua, hinchamiento y el efecto de desintegración que experimenta el comprimido sea más rápido. Por otra parte, parece que durante la compactación las partículas de Poliplasdon XL se deforman más que las de Poliplasdon XL10. Sin embargo, después del contacto con el agua las partículas de Poliplasdon XL recuperan su estructura normal, produciendo una mayor fuerza de expansión y de desintegración en la tableta. Por su parte, y como se verá más adelante, las tabletas de Poliplasdon XL presentan compactabilidades menores que permiten tiempos de desintegración más cortos.

Los valores del tiempo de desintegración en tabletas de Poliplasdon pura, calculados a una presión de compactación de 178 MPa se utilizan como una medida de funcionalidad, es decir, una funcionalidad sustituta. De esta manera, la funcionalidad de la Poliplasdon XL corresponde a un tiempo de desintegración de 79 s mientras que la de la Poliplasdon XL10 corresponde a un tiempo de desintegración de 156 s. Esto significa que mientras más corto sea el tiempo de desintegración habrá una funcionalidad mayor.

La capacidad superior como desintegrante de la Poliplasdon XL sobre la del tipo XL10 ha sido observada en tabletas de mezclas físicas y dispersiones sólidas de fenofibrato que contenían superdesintegrantes, donde las tabletas de dispersión sólida que contenían Poliplasdon XL manifestaron un promedio en su tiempo de desintegración de 24.0 minutos, mientras que las tabletas que poseían Poliplasdon XL10 mostraron un tiempo de desintegración promedio de 30,6 min (*Srinarong y cols., 2009*).

El comportamiento de desintegración de las crospovidonas se ha observado consistentemente en algunos otros casos. Ejemplo de ello, son las tabletas de Ludipress LCE las cuales exhibieron tiempos de desintegración de 73 s para las tabletas que contenían en su formulación Poliplasdon XL mientras que los comprimidos de la misma formulación que contenían Poliplasdon XL10 presentaron tiempos de desintegración de 116 s. De la misma manera y en una

segunda formulación que contenía aspirina, cafeína y paracetamol, los comprimidos que contenían Poliplasdon XL indicaron un tiempo de desintegración de 12 minutos, mientras que los comprimidos que contenían Poliplasdon XL10 presentaron un tiempo de desintegración de 22 min (*Quadir y Kolter, 2006*).

Como se puede ver, la funcionalidad o propiedades de desintegración de Poliplasdon XL son superiores a las de la Poliplasdon XL10. Un promedio de los casos mencionados anteriormente revela que los tiempos de desintegración de los comprimidos que contienen Poliplasdon XL son 48% (23-71%) más cortos que los de comprimidos que contienen Poliplasdon XL10.

6.1.2. Efecto de las crospovidonas en la desintegración de formulaciones de tabletas

Entre las propiedades físicas que acompañan a las partículas y que afectan la eficacia de un desintegrante, la solubilidad es considerada de gran importancia. La solubilidad de la mezcla para tabletas en agua tiene una influencia definitiva sobre la eficacia de los desintegrantes; ya que estos son más eficaces en mezclas insolubles. En estudios anteriores, se ha observado que comprimidos placebo de fosfato de calcio con un 4% de crospovidona se desintegran significativamente más rápido que tabletas que contienen lactosa (*Mohamed y cols., 2012*).

El efecto de la solubilidad en la formulación y la higroscopicidad en la eficiencia de la disolución de las tabletas de crospovidona, indican que los ingredientes altamente solubles y/o higroscópicos disminuyen la eficacia de los desintegrantes en la promoción de la disolución *in vitro* (*Roche Johnson y cols., 1991*). Sin embargo, en otros casos sólo la higroscopicidad parece ser la responsable de disminuir la eficiencia de los desintegrantes (*Gordon y Chowhan, 1987*).

La lactosa y el fosfato dicálcico se han utilizado como materiales diluentes por muchos investigadores para representar matrices de tabletas solubles e insolubles, respectivamente (*Mrudula, Derle 2011*). Por tanto, con la finalidad de

distinguir mejor entre la funcionalidad de diferentes crospovidonas ambos diluyentes fueron utilizados.

Las crospovidonas disminuyeron el tiempo de desintegración de las tabletas de Pharmatose M200 después de la adición de 3% del desintegrante. Sin embargo, el tiempo de desintegración de las tabletas incremento después de la adición de proporciones mayores del desintegrante (Figura 3). Esto se puede atribuir a un efecto doble y contrario de las funciones de las crospovidonas, al actuar éstas como desintegrante y también como un aglutinante de tabletas. Al principio predomina el efecto desintegrante de las crospovidonas, mientras que su efecto como aglutinante aumenta progresivamente con el incremento de las proporciones de las mismas.

El efecto antes mencionado ha sido observado con anterioridad en tabletas de Avicel 200 que contenían proporciones de Poliplasdon XL10 entre 0 y 12 %. El tiempo de desintegración de las tabletas de Avicel puro comenzaba a los 90 s, alcanzando un tiempo de desintegración mínimo de 9 s con una concentración de 7% de Poliplasdon XL10 y posteriormente un aumento hasta los 13 s con una proporción del 12% de Poliplasdon XL10 (*Kasliwal and Singh, 2011*).

Una vez más, los tiempos de desintegración de las tabletas que contienen Poliplasdon XL son en promedio más cortos (promedio de 9 s) que los que contienen Poliplasdon XL10 (promedio de 20 s). Aunque hubo una mejora en la desintegración de la tableta después de la adición de 3% de crospovidonas los tiempos de desintegración continuaron en el mismo intervalo que las tabletas de Pharmatose M200. Las tabletas de Pharmatose M200 pura corresponden a la concentración de 0% de crospovidona como se muestra en la gráfica 3.

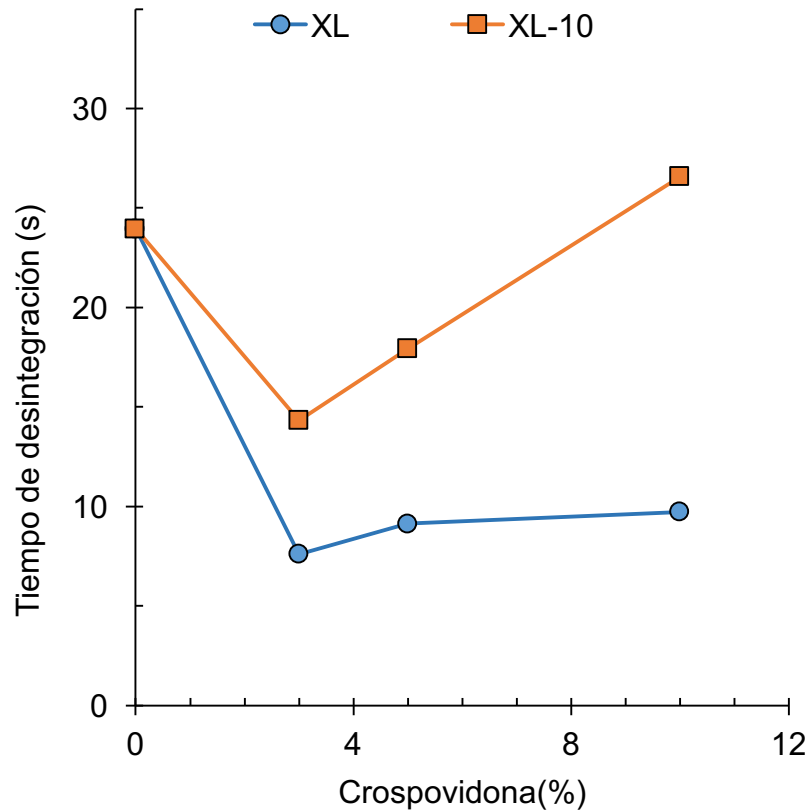


FIGURA 3. Efecto de las crospovidonas Poliplasdon XL y XL10 sobre el tiempo de desintegración en tabletas de Pharmatose M200. Puntos calculados para una presión de compactación de 163 MPa.

El efecto de las crospovidonas en la desintegración de las tabletas de Pharmatose M200 es relativo a la solubilidad de la lactosa. La lactosa es una sustancia libremente soluble en agua, su solubilidad en agua es de 180 g/L a 20 °C y 18.9 g a 25 °C, por 100 g de solución (*Lactosa, 2013; Machado y cols., 2001*). La lactosa es soluble en agua pero se solubiliza lentamente.

Por otra parte, la mejora en el tiempo de desintegración producida por las crospovidonas en las tabletas de fosfato de calcio es más importante. Como se observa en la figura 4, los comprimidos de fosfato de calcio no se desintegraron por completo después de 30 min. Sin embargo, después de la adición de crospovidonas el tiempo de desintegración se redujo hasta un promedio de aproximadamente 4 s.

La diferencia del efecto de las crospovidonas en la desintegración de las matrices de tabletas de Pharmatose M200 y fosfato de calcio ha sido atribuida a su solubilidad en agua. Ya que cuando un excipiente es soluble en agua, éste competirá con el desintegrante por el agua disponible dentro de la tableta. De hecho, se ha observado que el Starch 1500 trabajando como desintegrante activo y el Pharmatose DCL11 como desintegrante pasivo, muestran una inhibición mutua para promover la disolución de tabletas de norfloxacin. Por otro lado, la adición de mezclas de Starch 1500 y fosfato de calcio (diluyente insoluble) potencian el efecto desintegrante para promover la disolución de norfloxacin (López y Villafuerte, 2001).

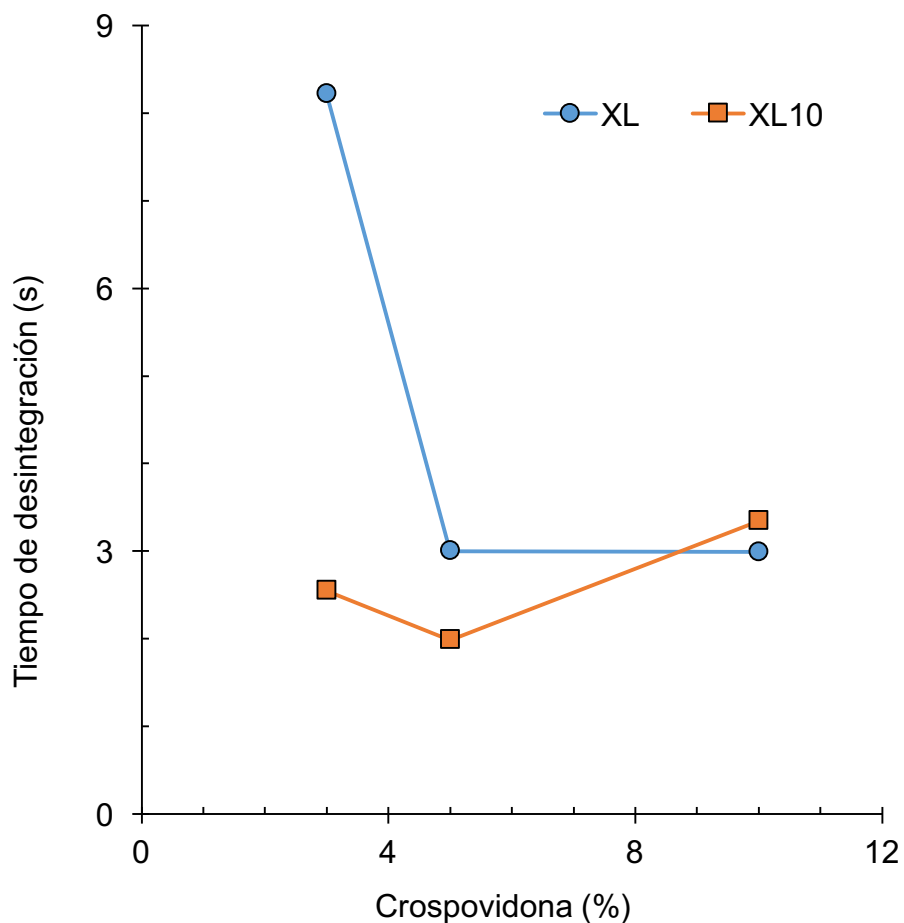


FIGURA 4. Efecto de las crospovidonas Poliplasdon XL y XL10 sobre el tiempo de desintegración de tabletas de fosfato de calcio, calculado para una $P_c = 163$ MPa.

Los resultados aquí obtenidos concuerdan con lo antes mencionado por datos registrados en la literatura, un excipiente insoluble como el fosfato de calcio (solubilidad de 20 mg/L en agua) (*Calcio y agua, 2013*) favorecen más la capacidad desintegrante de las crospovidonas, comparado a un excipiente soluble como lo es Pharmatose M200.

Es importante señalar que los dos diferentes tipos de crospovidonas no muestran la antes mencionada capacidad superior de la Poliplasdon XL sobre la de Poliplasdon XL10 para desintegrar tabletas. Dicha capacidad de ambos excipientes es prácticamente la misma cuando funciona en tabletas de fosfato de calcio que es insoluble en agua. Esto se puede atribuir a los tiempos de desintegración excepcionalmente rápidos.

Como se ha visto previamente en las tabletas de Pharmatose M200, la adición de crospovidonas a tabletas de fosfato de calcio disminuye el tiempo de desintegración. Sin embargo, después de alcanzar un mínimo, al aumentar las proporciones de crospovidonas adicionadas se produce un aumento en los tiempos de desintegración.

La Figura 5 muestra el efecto de la presión de compactación y la proporción de crospovidonas sobre el tiempo de desintegración en tabletas de amoxicilina que contienen estearato de magnesio. Para este caso, los tiempos de desintegración fueron incrementando en las tabletas que contienen una mayor proporción del lubricante. Sin embargo, los tiempos de desintegración de los comprimidos que contenían 5% de crospovidona exhibieron tiempos de desintegración más cortos que las tabletas que contenían 3% del desintegrante.

Los perfiles de desintegración de las tabletas de amoxicilina (Figura 5) se pueden atribuir a un incremento en la deformación de las partículas de crospovidona, con una subsecuente recuperación después de la interacción con el agua, y a la disminución de la porosidad de la tableta conforme aumenta la presión de compactación. *Zhao y Augsburger (2005)* encontraron que la Poliplasdon exhibe una alta capacidad para conservar la deformación durante la post-compresión. El rápido hinchamiento y la desintegración de estos comprimidos después de la

humidificación se atribuyen en parte, a la recuperación de la deformación. Estos efectos contrapuestos producen que el perfil de desintegración alcance primero un mínimo y posteriormente el tiempo de desintegración incremente a medida que se aumenta la presión de compactación.

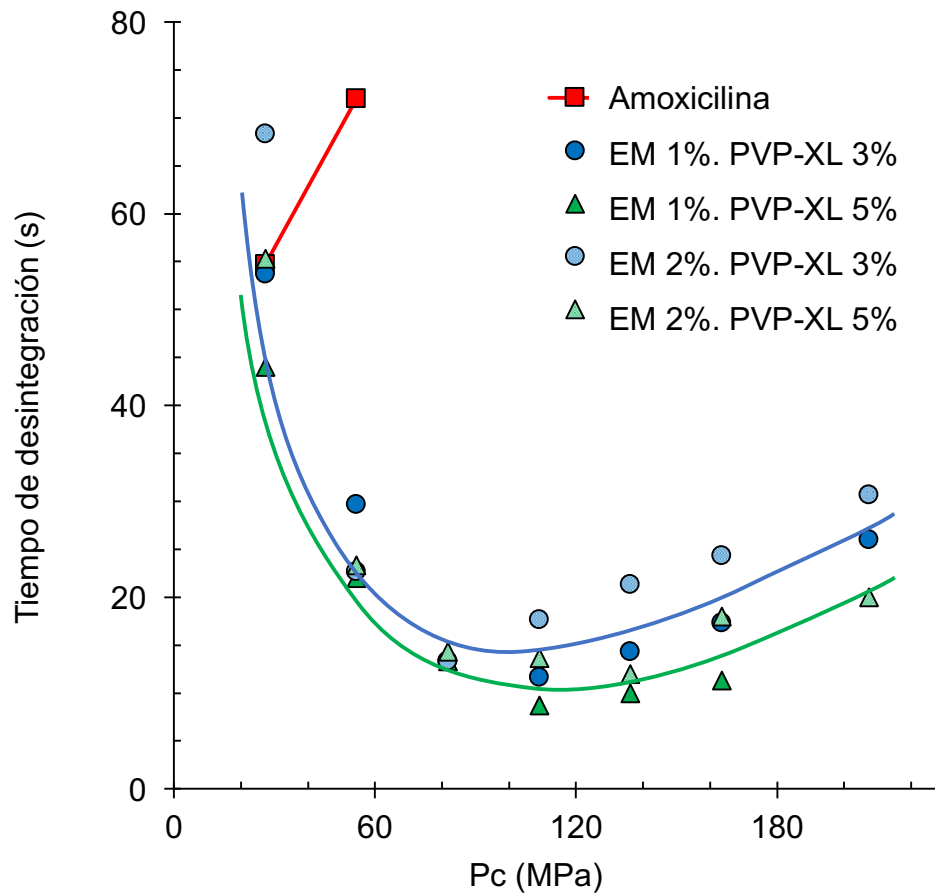


FIGURA 5. Efecto de la Poliplasdone XL y la presión de compactación sobre el perfil de desintegración de las tabletas de Amoxicilina que contienen 1% y 2% de estearato de magnesio.

La figura 6 representa el efecto del tipo de crospovidona sobre el tiempo de desintegración de comprimidos de amoxicilina, considerando un tiempo de desintegración promedio en las tabletas de amoxicilina mezcladas con diferentes proporciones de estearato de magnesio (0, 1 y 2%) a una presión de

compactación de 163 MPa. De la misma forma que para Pharmatose, los tiempos de desintegración son mayores en las tabletas que contienen Poliplasdon XL10 (promedio de 50 s) en comparación con las tabletas que contienen Poliplasdon XL (promedio de 18 s).

Es importante destacar que los tiempos de desintegración más altos que se presentan en las tabletas de Pharmatose M200 y Amoxicilina que contienen Poliplasdon XL10 coinciden con la superior resistencia a la ruptura que muestran las tabletas que contienen Poliplasdon XL10.

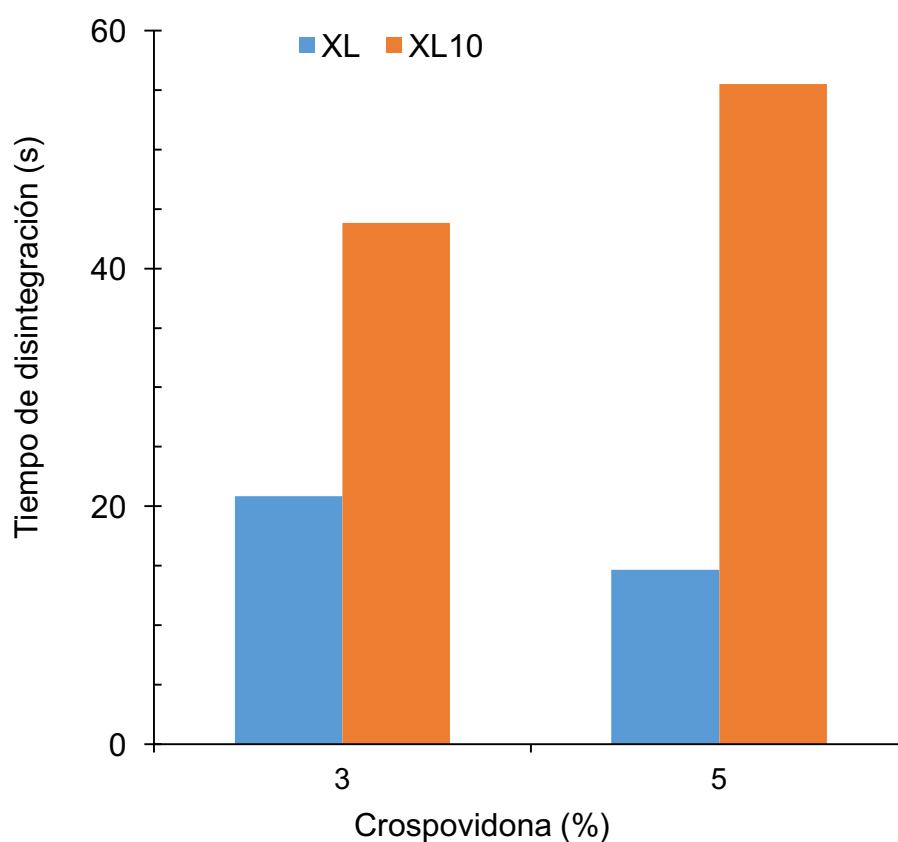


FIGURA 6. Efecto de las crospovidonas sobre el tiempo de desintegración promedio en tabletas de Amoxicilina que contienen estearato de magnesio. Calculado para tabletas compactadas a 163 MPa.

Resultados de desintegración similares fueron observados en tabletas de desintegración oral de gránulos de cetirizina HCl recubiertos, que contenían diferentes cantidades de Poliplasdona XL y XL10. Las tabletas que contenían Poliplasdona XL10 mostraron tiempos de desintegración un 22% más altos (promedio de 7.26 s) que los que contenían Poliplasdona XL (promedio de 5.67 s). Esto ocurrió pese a que las tabletas de cetirizina HCl que contenían Poliplasdona XL mostraron una compactibilidad aproximadamente un 12% más alta (promedio de 4.79 kP) que las que contenían Poliplasdona XL 10 (4,25 kP). Las tabletas fueron obtenidas mediante fuerzas de compactación de 4 kN, 8 kN, 10 kN y 12 kN con un contenido de 2%, 5%, 10% y 20% de Poliplasdona. (*Douroumis, 2011*).

Los tiempos de desintegración de las tabletas de amoxicilina son superiores a los de los comprimidos de Pharmatose M200, a pesar de que la lactosa es mucho más soluble en agua (180 g/L a 20° C) que la amoxicilina (3.43 g/L de agua) (Lactosa, 2013; Machado y cols., 2001). Esta aparente falla en la aseveración "cuanto mayor sea la higroscopicidad y la solubilidad en la formulación de la tableta, mayor será la disminución de la eficiencia del desintegrante" puede ser atribuida al hecho de que la lactosa es lentamente soluble en agua, además que las partículas hidrófobas del estearato de magnesio contenidas en las tabletas de amoxicilina no están presentes en Pharmatose M200, contribuyendo así al incremento en los tiempos de desitegracion.

Para concluir, la funcionalidad de la Poliplasdona XL10 como desintegrante (promedio en T.D. = 156 s) es aproximadamente la mitad de la de Poliplasdona XL (promedio en T.D. = 79 s), en su mayoría debido a su menor tamaño de partícula, produciendo esto, porosidades más pequeñas en la tableta y mayor dureza. Los tiempos de desintegración de las crospovidonas disminuyen después de la adición de estearato de magnesio, presumiblemente debido a una pérdida de cohesión en las tabletas. Las proporciones crecientes de crospovidonas primero reducen el tiempo de desintegración de diferentes matrices de tableta y luego los aumentan. Esto es probablemente debido a sus propiedades con efectos contrarios de desintegrantes y aglutinantes. El aumento en las presiones de compactación primero disminuye y luego aumenta el tiempo de desintegración de las tabletas de

amoxicilina, atribuyéndose esto a una disminución progresiva de la porosidad y una creciente deformación de las partículas de crospovidona, deformación que se recupera después de su contacto con el agua.

6.2. Efecto de la crospovidona en la compactabilidad de tabletas

Además del principio activo, las tabletas también contienen ingredientes funcionales que son necesarios para proveer volumen a los principios activos o para modificar la calidad y las propiedades de procesamiento de la tableta. Varios excipientes ayudan en la compactación del fármaco durante el proceso de formación de las tabletas, ya que éstos no siempre poseen una buena compactabilidad por sí mismos. Entre los parámetros más importantes del proceso de formación de tabletas se incluye una alta capacidad para la compresión y consolidación de los materiales.

6.2.1. Compactabilidad de tabletas de crospovidona

La dureza de las tabletas incrementó a medida que aumentó la presión de compactación, hasta llegar a un límite en el cual la resistencia a la ruptura se mantuvo constante. Perfiles de compactabilidad como los de la Figura 7 se han descrito con una ecuación basada en la distribución de Weibull (Ecuación 1).

Las curvas de compactabilidad obtenidas describen la relación entre la dureza (resistencia a la ruptura) de los comprimidos y la presión de compactación utilizada para obtenerlos. La figura 7 muestra los puntos experimentales y las regresiones calculadas, de acuerdo a la Ecuación 1, para la compactabilidad de Poliplasdon XL y sus mezclas con estearato de magnesio.

La compactabilidad de las tabletas de la Poliplasdon XL ($D_{max} = 392$ N) y de Poliplasdon XL10 ($D_{max} = 314$ N) es alta en comparación con otros excipientes tales como galenIQ 720 ($D_{max} = 134$ N) y Helmcel 200 (celulosa microcristalina tipo 102), $D_{max} = 357$ N, estos valores de D_{max} fueron obtenidos con tabletas de

la misma geometría, peso y medidas y con el mismo método (Samayoa y Villafuerte, 2013). Los valores anteriores son considerados como las funcionalidades sustitutas de los excipientes aglutinantes para compresión directa. En este sentido, la Poliplasdone XL y XL10 muestran propiedades funcionales no sólo como un desintegrante, sino como un aglutinante de compresión directa. Su funcionalidad como aglutinante de compresión directa es similar a la de la celulosa microcristalina tipo 102 (Helmcel 200) y un poco más del doble de la de galenIQ 720.

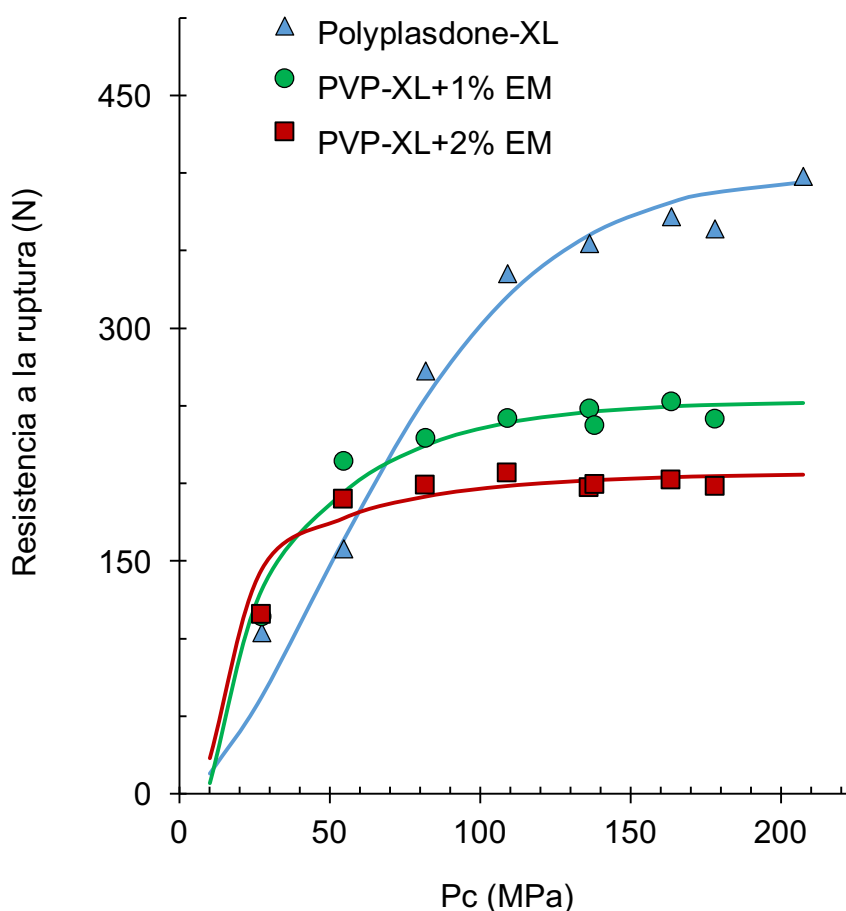


FIGURA 7. Efecto del estearato de magnesio en el perfil de compatibilidad de tabletas de Poliplasdone XL.

Las crospovidonas se consideran más compactables que otros desintegrantes, ya que permiten obtener tabletas con resistencia a la ruptura elevada y baja friabilidad. Se ha encontrado que las Poliplasdonas poseen significativamente mayor resistencia a la ruptura que otros desintegrantes, tales como croscarmelosa sódica y almidón glicolato sódico (*Polyplasdone*, 2013).

Después de la adición de estearato de magnesio la resistencia a la ruptura de las tabletas muestra una tendencia a disminuir a medida que la proporción del lubricante aumenta. Como se observa en la figura 8, la compactabilidad de Poliplasdone XL determinada como la resistencia máxima a la ruptura de la tableta (D_{max}) es de 398 N y reduce su magnitud a 252 N después de la adición de 1% de estearato de magnesio y a 206 N después de la adición de 2% de estearato de magnesio. Este efecto es común en materiales poliméricos que compactan por deformación de las partículas.

El mecanismo responsable de la disminución de la resistencia a la ruptura que experimentan las tabletas puede atribuirse al lubricante que recubre las partículas del fármaco y excipientes, interrumpiendo de esta forma la unión entre ellas. En este sentido, proporciones crecientes de lubricante afectarían aún más la unión entre partículas, dando como resultado una reducción de la resistencia a la ruptura en mayor medida. Los materiales que son compactados por deformación de las partículas son más afectados, mientras que los que son compactados por fragmentación son escasos o nulos afectados debido a la formación de nuevas superficies después de la fragmentación.

El estearato de magnesio es un lubricante comúnmente usado en formulaciones farmacéuticas, sin embargo, algunos excipientes farmacéuticos han mostrado tener cierta sensibilidad a este material cuando son compactados. Se ha encontrado que esta sensibilidad disminuye a medida que la plasticidad de los materiales disminuye y en sentido contrario. En investigaciones anteriores, materiales como el Starch1500 mostraron una sensibilidad de 0.53 ante el lubricante, mientras que para el almidón de arroz sólo fue de 0.31. Esto significa una reducción de la dureza del comprimido después de la lubricación de los polvos

de 53% y 31% respectivamente. Estos valores fueron determinados con un contenido de lubricante al 1% (Ahmad y cols., 2012).

Tomando como referencia la dureza máxima de las tabletas (D_{max}) calculada de los perfiles de compactabilidad (figura 7), podemos decir que la sensibilidad promedio de la Poliplasdon XL y XL10 es de 0.226 y 0.416 para contenidos de estearato de magnesio de 1 y 2%, lo cual representa una caída en la compactabilidad del 22% y 41.6% respectivamente. Estos resultados concuerdan con los materiales que se compactan por deformación plástica. Si bien, la sensibilidad promedio a la lubricación de las crospovidonas es significativa, ésta resulta ser menos que las presentadas en el Starch 1500 y el almidón de arroz.

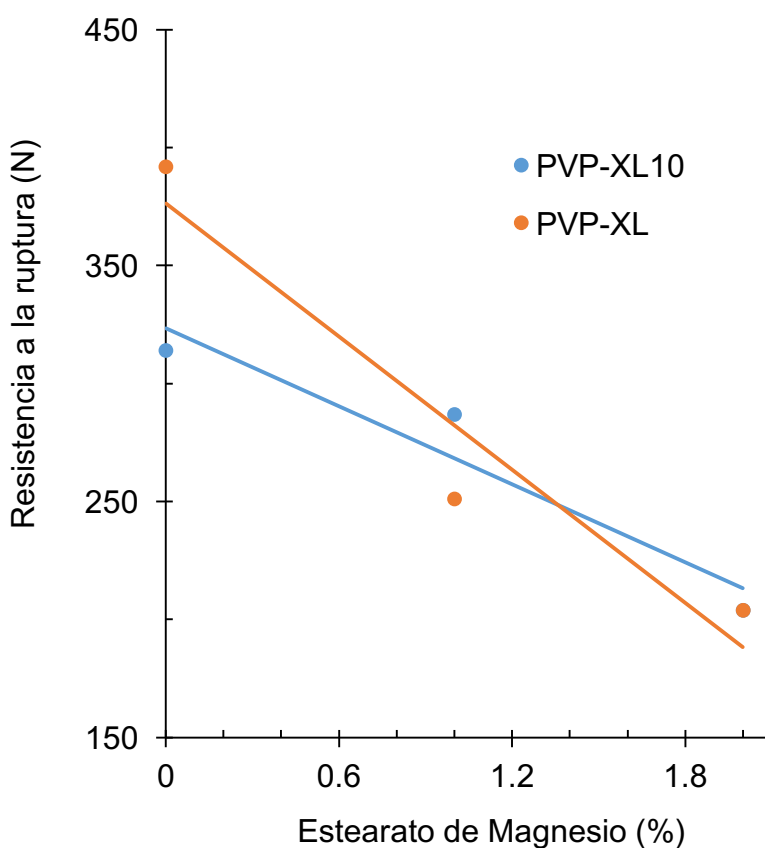


FIGURA 8. Efecto del estearato de magnesio en la compactabilidad calculada ($P_c = 207$ MPa) de crospovidonas, Poliplasdon XL y XL10.

6.2.2. Efecto de la crospovidona sobre la compactabilidad en formulaciones de tabletas

Para investigar sobre este efecto, se prepararon tabletas de mezclas de Pharmatose M200 con diferentes concentraciones de crospovidonas bajo las mismas condiciones de presión de compactación que las de los desintegrantes puros, de igual manera, su resistencia a la ruptura fue determinada bajo las mismas condiciones de medición. Los resultados indican que el incremento de las proporciones del polímero enlazado transversalmente, hasta un 10%, aumentó la resistencia a la ruptura de la tableta; los comprimidos que contenían Poliplasdon XL mostraron compactabilidades más bajas que los que contenían Poliplasdon XL10. La Figura 9 muestra la resistencia a la ruptura máxima de la tableta, calculada por regresión ($P_c = 207$ MPa), en función del contenido de crospovidona.

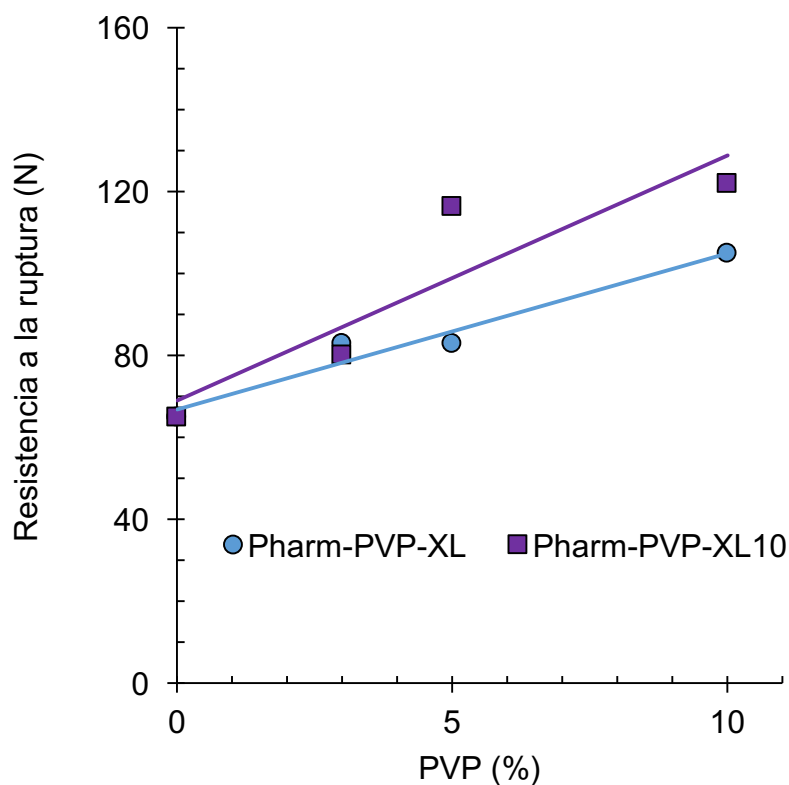


FIGURA 9. Efecto de las crospovidonas Poliplasdonas XL y XL10 sobre la compactabilidad de Pharmatose M200. Puntos calculados por regresión para $P_c = 207$ MPa.

La funcionalidad explícita de Poliplasdon XL, como aglutinante de compresión directa en una matriz soluble en agua de Pharmatose M200, se define por la mejora en la compactabilidad obtenida. Las tabletas de Pharmatose M200 aumentaron su resistencia a la ruptura en aproximadamente 3,8 N por cada punto porcentual de Poliplasdon XL añadida. Por su parte, la adición de cada punto porcentual de Poliplasdon XL10 a los comprimidos de Pharmatose M200 mejoró su compactabilidad en aproximadamente 6,0 N. Esto significa un aumento de la compactabilidad de alrededor de 5.8% y 9.2%, respectivamente, en relación a la compactabilidad original del Pharmatose M200 (65 N).

Una funcionalidad similar de la Poliplasdon para mejorar la compactabilidad ha sido observada en tabletas de furosemida. La Poliplasdon mejoró la compactabilidad, en un intervalo de 4-7 N por punto porcentual del desintegrante añadido, en función de la fuerza de compactación utilizada para obtener los comprimidos. Teniendo en cuenta una presión de compactación de 10 toneladas la compactabilidad original fue de 203 N y aumentó alrededor de 4.8 N por cada punto porcentual de crospovidona agregada. Esto es equivalente al 2,3%. Estos resultados fueron calculados a partir de datos publicados (*Chaulang y cols., 2012*).

De la misma manera, la Poliplasdon XL también mejoró la compactabilidad en tabletas de meclizina (3.7 kg/cm^2) en $0,1 \text{ kg/cm}^2$ por punto porcentual de desintegrante añadido. Esto equivale a un aumento de alrededor del 2.7% (*Goyani y cols., 2012*).

El efecto de la Poliplasdon sobre la resistencia a la ruptura de tabletas con una matriz insoluble en agua como el fosfato de calcio se representa en la figura 10. Como se aprecia, las matrices de fosfato de calcio aumentaron también su compactabilidad después de la adición de Poliplasdon, aunque éste es mucho menor que en las matrices de Pharmatose M200. Para el caso del fosfato de calcio la resistencia a la ruptura de la tableta aumentó solo 0.8 N y 1.2 N por punto porcentual de Poliplasdon XL y XL10 añadida, respectivamente. Tomando en cuenta la compactabilidad original, de los comprimidos de fosfato de calcio (78

N), esta aumentó alrededor de 1,0% y 1,5% por cada punto porcentual de crospovidona añadida.

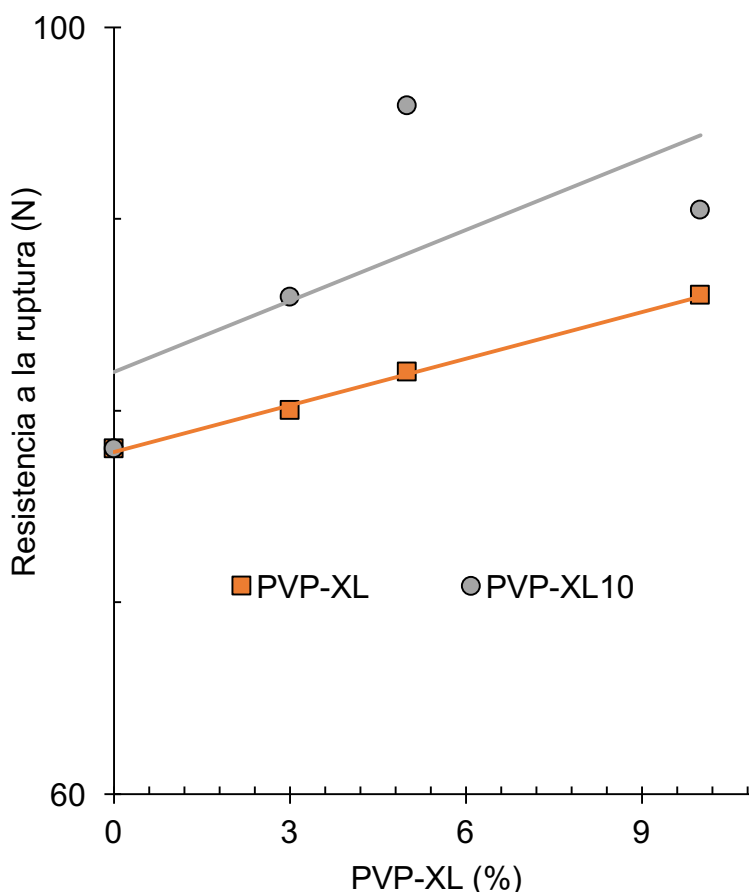


FIGURA 10. Efecto de las crospovidonas Poliplasdon XL y XL10 sobre la compactabilidad de fosfato de calcio. Puntos calculados para $P_c = 207$ MPa.

La figura 11 muestra los puntos experimentales y las curvas calculadas por regresión de acuerdo a la Ecuación 1, para los comprimidos de amoxicilina y comprimidos de amoxicilina con 5% de Poliplasdon XL y 2% de estearato de magnesio. Como se observa, las crospovidonas aumentan la compactabilidad de las tabletas de amoxicilina, en este caso el valor de la D_{max} aumenta aproximadamente de 72 N a 105 N, después de la adición de Poliplasdon XL y estearato de magnesio.

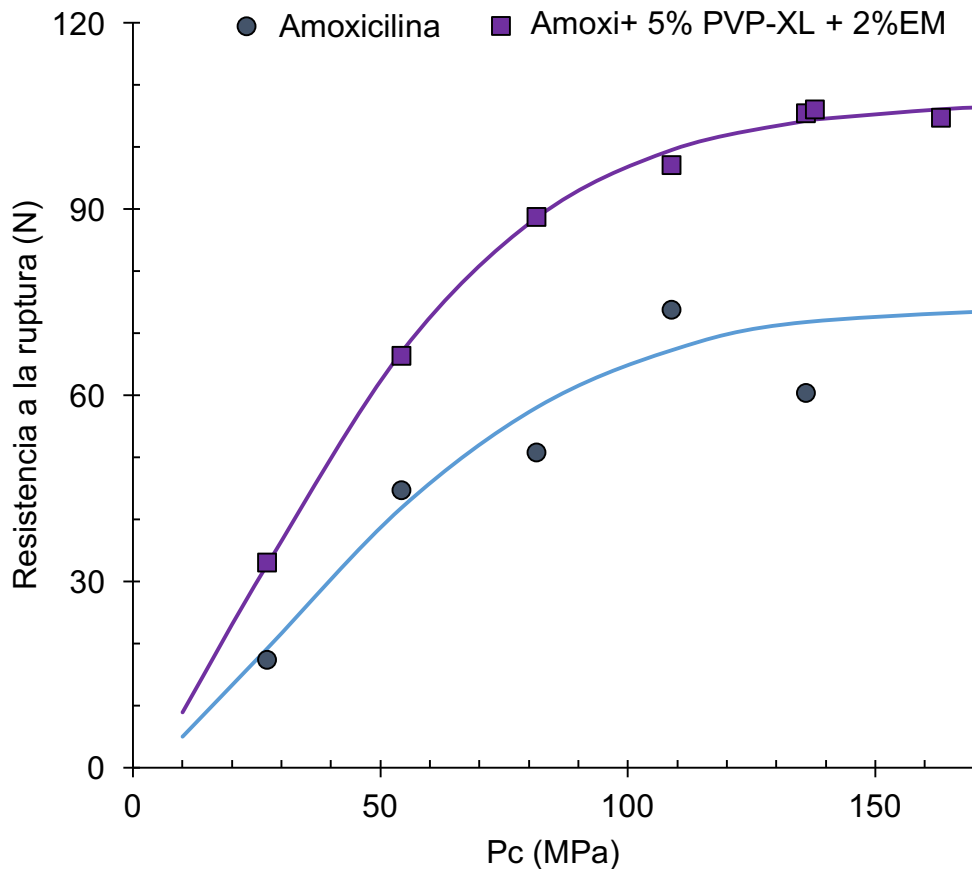


FIGURA 11. Efecto de la Poliplasdon XL (5%) sobre el perfil de compactabilidad de tabletas de amoxicilina que contienen 2% de estearato de magnesio.

La figura 12 representa el efecto de las crospovidonas sobre la compactabilidad de tabletas de amoxicilina, expresado como la compactabilidad promedio calculada por regresión para la $P_c = 136$ MPa. La funcionalidad de las crospovidonas Poliplasdon XL y XL10 para aumentar la compactabilidad de estos comprimidos es aproximadamente 9 N y 12 N por cada punto porcentual de Poliplasdon XL y XL10 adicionada. Esto significa un aumento en la compactabilidad de las tabletas de amoxicilina (59 N) de 15% y un 20% por cada punto porcentual de crospovidona agregada.

Los valores absolutos, así como los relativos, con respecto a la mejora en la compactabilidad producida por las crospovidonas son mayores para los comprimidos de amoxicilina (promedio de 10.5 N; 17.5%), seguida de los comprimidos de Pharmatose M200 (promedio de 4.9 N; 7.5%) y de los de fosfato de calcio (promedio de 1.0 N; 1.2%).

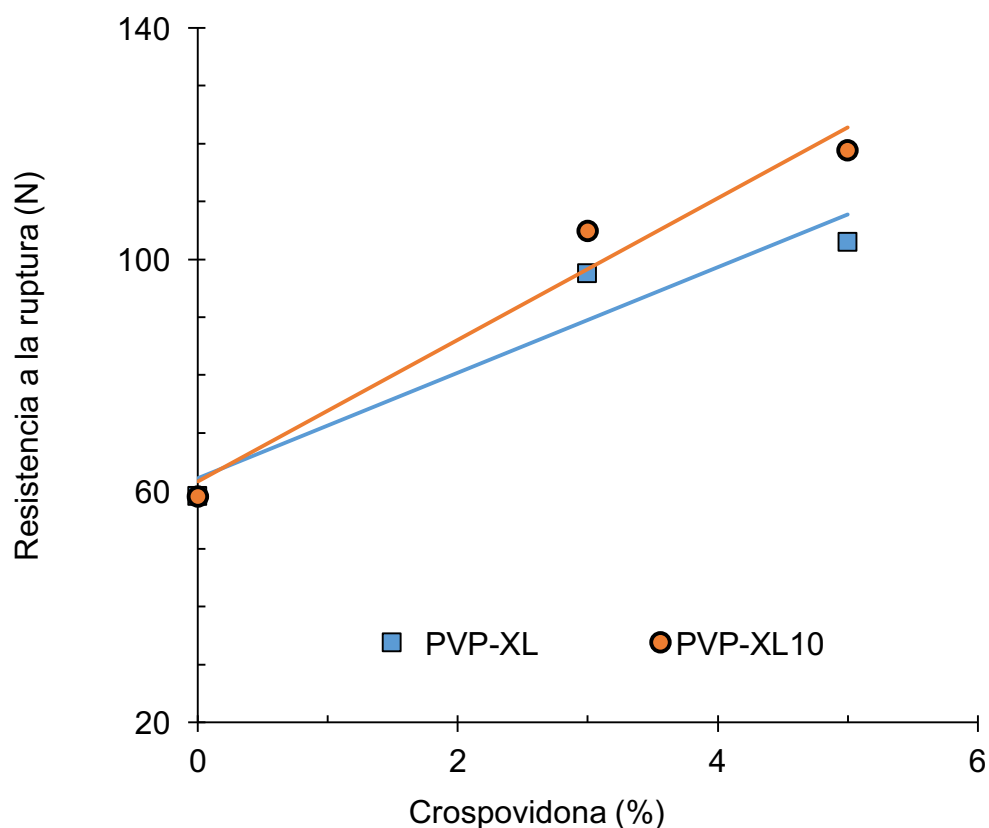


FIGURA 12. Efecto de las crospovidonas Poliplasdon XL y XL10 sobre la compactabilidad promedio ($P_c = 136$ MPa) en tabletas de amoxicilina que contienen estearato de magnesio (1% y 2%).

El efecto aglutinante de la Poliplasdon está en función de la matriz de la tableta y puede ser más o menos importante. De cualquier manera, la Poliplasdon ha demostrado un efecto positivo sobre la dureza del comprimido, independientemente de la concentración utilizada, aun cuando se ha informado

que el aumento de las proporciones del polímero enlazado transversalmente (1-10%) no tiene influencia sobre la resistencia a la ruptura o friabilidad de las tabletas de otros fármacos como lo es el acetaminofén (*Sheikh Salem y cols., 1995*).

De acuerdo con los datos presentados, la Poliplasdon XL10 muestra un efecto positivo mayor en la compactabilidad que la Poliplasdon XL. Aunque también se ha observado en tabletas de desintegración oral de gránulos de Ceritrizina HCl recubiertos que las tabletas que contienen Poliplasdon XL muestran una compactabilidad promedio alrededor de 12% más alta (promedio de 4.8 kP) que los que contienen Poliplasdon XL10 (media de 4.2 kP). Sin embargo, esto está en contraste con los tiempos de desintegración de las tabletas del fármaco que contienen Poliplasdon XL10 (promedio de 7.3s), sobre el de los comprimidos que contienen Poliplasdon XL (promedio de 5.7s). Las tabletas fueron obtenidas a fuerzas de compactación de 4 kN, 8 kN, 10 kN y 12 kN y contenían 2%, 5%, 10% y 20% de Poliplasdon (*Douroumis y cols., 2011*).

En conclusión, la compactabilidad de las crospovidonas es similar a la de un aglutinante de compresión directa (Helmcel 200), su funcionalidad sustituta promedio es una $D_{max} = 353$ N mientras que la celulosa microcristalina tipo 102 (Helmcel 200) tiene una $D_{max} = 375$ N y la de un excipiente de compresión directa, GalenIQ 720, $D_{max} = 134$ N. Aunque las crospovidonas son sensibles al lubricante (promedio de 0.23) estas son menos sensibles que otros excipientes como los son el Starch 1500 (0.53) y el almidón de arroz (0.31). La funcionalidad explícita para mejorar la compactabilidad de diferentes matrices de tabletas (Pharmatose M200, fosfato de calcio, amoxicilina + estearato de magnesio) es siempre mayor para la Poliplasdon XL10 (25-50%) que para la Poliplasdon XL.

6.3. Efecto de las crospovidonas sobre el flujo del polvo

6.3.1. Fluidez de crospovidonas

La Figura 13 muestra los resultados para el índice de compresibilidad de las crospovidonas y sus mezclas con estearato de magnesio. Como era de esperar, la Poliplasdon XL10 exhibe una mayor compresibilidad (32%) en comparación con la Poliplasdon XL (19%). Esto significa una mejor fluidez por parte de la Poliplasdon XL sobre el de Poliplasdon XL10.

Para comparar la compresibilidad de las crospovidonas se tomó como referencia los datos del índice de compresibilidad de la celulosa microcristalina tipo 102 (Helmcel 200) y de la isomaltosa aglomerada (galenIQ 720), determinados bajo las mismas condiciones experimentales y teniendo como valores 21.7 % y 13.8%, respectivamente (*Fuentes-González y Villafuerte-Robles, 2013*). De esta forma, si el índice de compresibilidad de las crospovidonas es referido a Helmcel 200, se puede decir que la Poliplasdon XL10 muestra una compresibilidad de polvo relativa de 1.49 o 49% mayor que la de Helmcel 200 mientras que para la Poliplasdon XL la compresibilidad de polvo relativa es de 0.87 o un 17% menor que la de Helmcel 200.

Se considera que la celulosa microcristalina tipo 102, innovador de Helmcel 200, está en el límite de procesabilidad de polvos para ser utilizada en una máquina de formación de comprimidos de alta velocidad (*Sun, 2010*). Si ese fuese el caso, la Poliplasdon XL podría ser procesada sin problemas mientras que la Poliplasdon XL10 necesitaría la adición de un agente de deslizamiento.

El efecto del estearato de magnesio sobre las propiedades de flujo de los polvos de Poliplasdon es una disminución de la fluidez o un incremento en la compresibilidad del polvo (Figura 13). La tendencia de las curvas sugiere que las partículas blandas del lubricante alrededor de las partículas de crospovidona deterioran en cierta medida la fluidez del polvo de las mezclas binarias. En cuanto al contraste de las propiedades de flujo, el polvo de Poliplasdon XL al presentar

un mayor tamaño de partícula parece ser ligeramente más sensible a los efectos del estearato de magnesio que la Poliplasdon XL10 con un tamaño de partícula más pequeño. Esto se demuestra por la pendiente de las líneas de regresión de Poliplasdon XL (3.15) y Poliplasdon XL10 (1.95). El área de superficie mayor de la Poliplasdon XL10 parece permitir el acomodo de más partículas de lubricante antes de que éstas impidan el flujo del polvo.

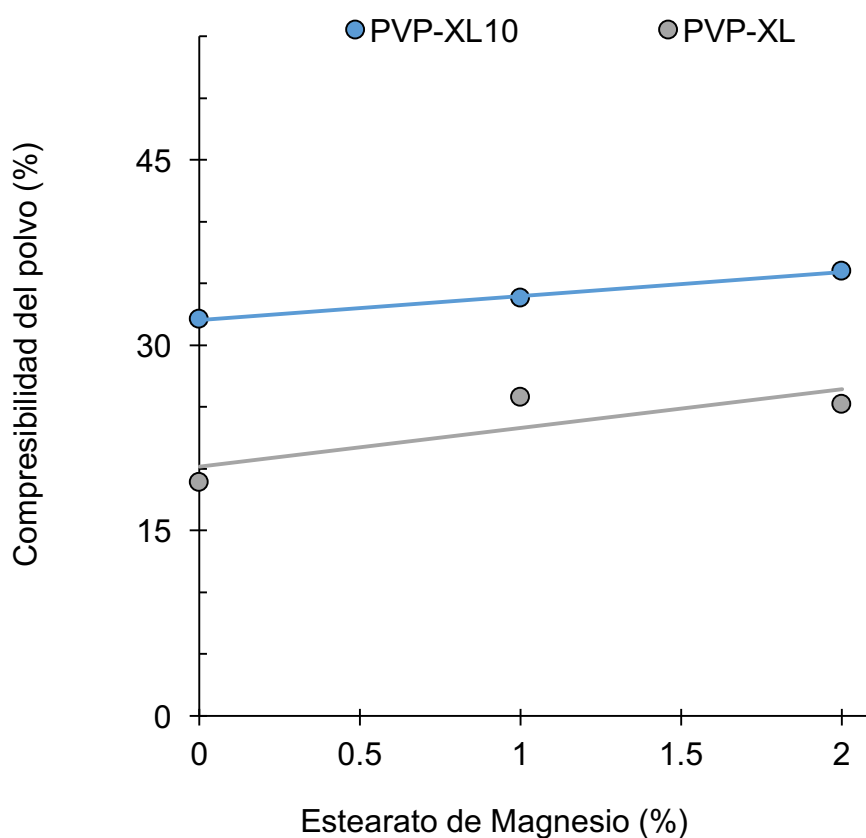


FIGURA 13. Efecto de estearato de magnesio en la compresibilidad de los polvos de crospovidonas Poliplasdon XL y XL10.

En estudios anteriores se ha observado que el estearato de magnesio mejoró el flujo de polvo de lactosa secada por aspersion, hasta alcanzar un umbral, en el que la adición de lubricante no tenía prácticamente algún efecto (*Morin, 2012*). Sin embargo, con lactosa 313, la adición de cantidades más altas de estearato de

magnesio no favoreció a que la mejora en la fluidez del polvo permaneciera. Cuando se añade más de la cantidad óptima de estearato de magnesio, se deterioran las propiedades de flujo (*Hou y Sun, 2007*). De la misma manera, se ha observado que el flujo del polvo de GalenIQ 720 alcanza un máximo con 0.4% de estearato de magnesio (*Fuentes y Villafuerte, 2013*).

Al parecer el 1% y 2% de estearato de magnesio son mayores a la proporción óptima de lubricante para mejorar el flujo de polvo de las crospovidonas. El estearato de magnesio deteriora el flujo del polvo de crospovidonas, en ambas proporciones utilizadas de lubricante; esto expresado como un aumento en el índice de compresibilidad.

6.3.2. Efecto de las crospovidonas sobre la fluidez de mezclas de polvo

La fluidez de las mezclas es esencialmente compleja, ya que las propiedades de flujo no son sólo influenciadas por los factores fisicoquímicos de los materiales, sino también en gran medida por el empacamiento de las partículas (*Nalluri y cols., 2010*).

La Figura 14 muestra el índice de compresibilidad de mezclas de fosfato de calcio y crospovidonas en función del contenido de Poliplasdon. En esta se puede observar una muy ligera disminución del índice de compresibilidad conforme el contenido de Poliplasdon aumenta en las mezclas, esto significa un ligero aumento de la fluidez en el polvo cuando se aumenta el contenido de Poliplasdon. Por su parte, el flujo de polvo del fosfato de calcio (IC = 47%) es muy malo y se mantiene prácticamente sin cambios después de la adición de hasta un 10% de crospovidonas.

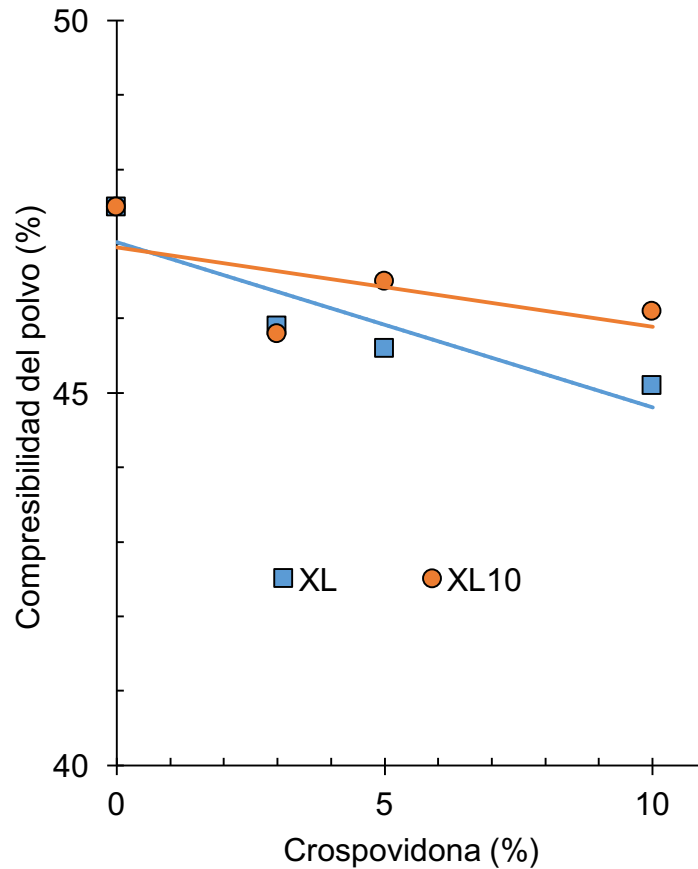


FIGURA 14. Efecto de las croscopovidonas Poliplasdon XL y XL10 sobre la compresibilidad del polvo de fosfato de calcio.

Resultados similares fueron observados por el Pharmatose M200 mezclado con diferentes proporciones de croscopovidonas. La figura 15 representa el índice de compresibilidad de Pharmatose M200 en función de la proporción de la croscopovidona añadida. El flujo del polvo del Pharmatose M200 (IC = 42%) es malo y mejora en cierta medida después de la adición de croscopovidonas.

Esto ocurre en una magnitud algo superior con la Poliplasdon XL en comparación con la Poliplasdon XL10. Esta mejora en el flujo del polvo coincide con el mayor flujo de polvo de la Poliplasdon XL sobre la del tipo XL10 (Figura 13).

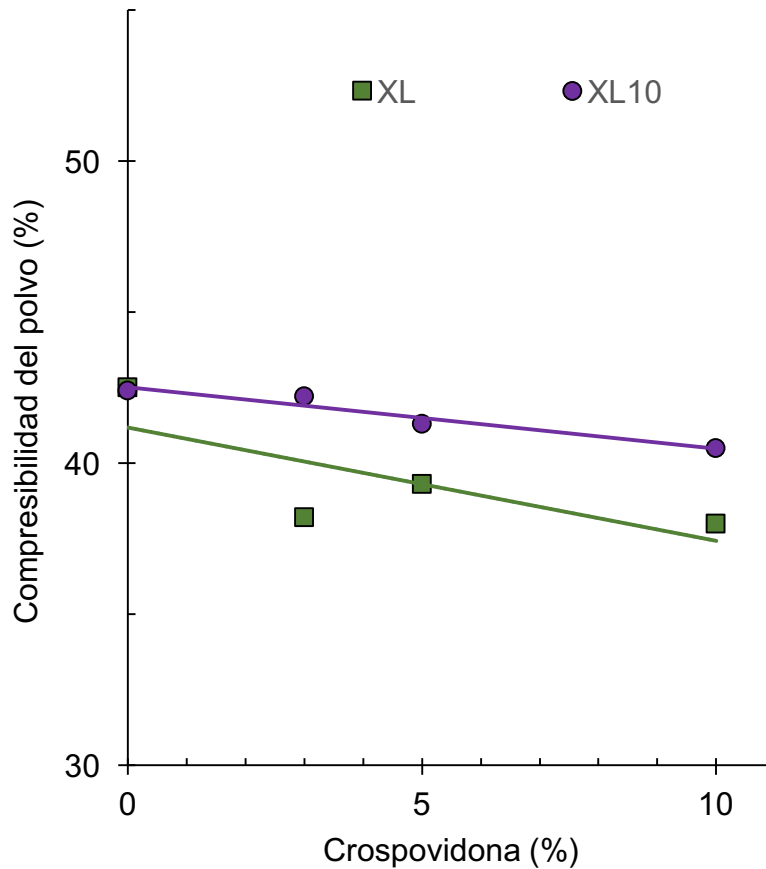


FIGURA 15. Efecto de la crospovidona Poliplasdonas XL y XL10 sobre la compresibilidad del polvo de Pharmatose M200.

A diferencia de los casos mencionados de fosfato de calcio y Pharmatose M200, la adición de Poliplasdonas a la amoxicilina que contiene estearato de magnesio como lubricante aumenta el índice de compresibilidad de las mezclas. Esto significa un flujo de polvo menor de la amoxicilina que contiene estearato de magnesio, después de la adición de crospovidonas (Figura 16). Esta circunstancia concuerda con el aumento de la compresibilidad del polvo observada por las mezclas de crospovidonas con estearato de magnesio. En primera instancia, el efecto de las crospovidonas para aumentar el índice de compresibilidad de las formulaciones de amoxicilina se atribuye a una interacción con el estearato de magnesio, como el anteriormente mencionado para las crospovidonas solas. Por otra parte, el índice de compresibilidad de las mezclas que contenían Poliplasdonas

XL muestra valores más bajos que las de Poliplasdon XL10. Esto significa un mayor flujo del polvo de las mezclas con Poliplasdon XL sobre las que contenían Poliplasdon XL10. Esto coincide con la compresibilidad del polvo observada en mezclas de crospovidonas con Pharmatose M200 (Figura 15).

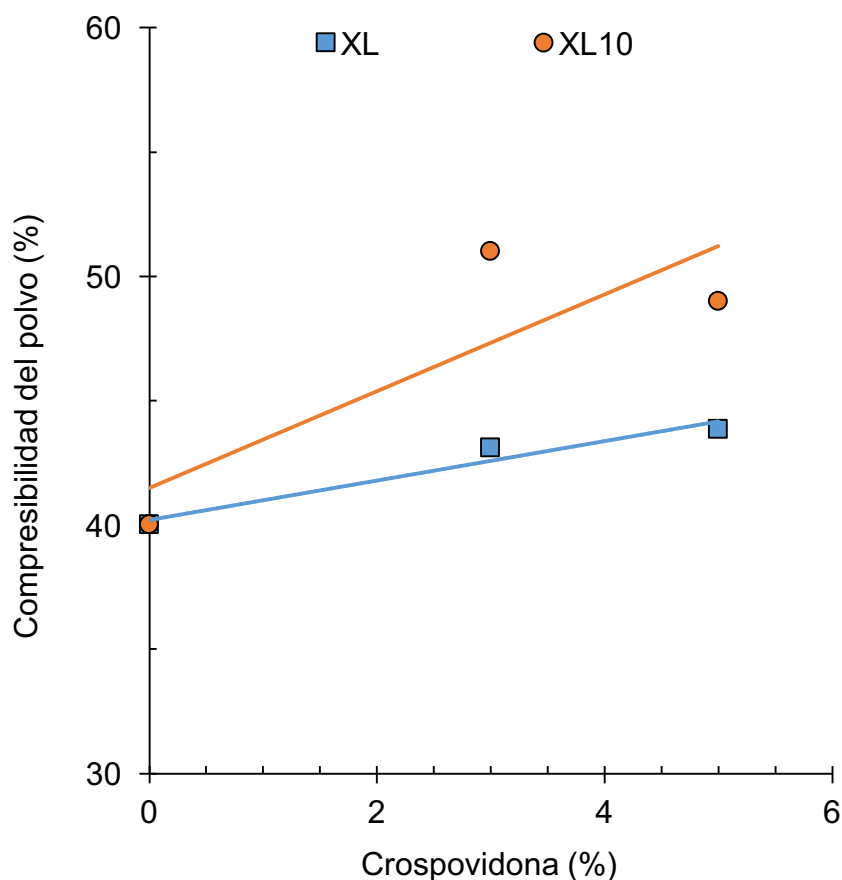


FIGURA 16. Efecto de las crospovidonas Poliplasdon XL y XL10 sobre la compresibilidad del polvo de amoxicilina que contiene 1% y 2% de estearato de magnesio.

El flujo del polvo de la amoxicilina, determinado con un embudo con un orificio de 6 mm de diámetro, muestra una reducción de la capacidad de flujo después de la mezcla con estearato de magnesio y crospovidonas (Figura 17), lo que confirma los resultados antes mencionados de la compresibilidad del polvo (Figura 16).

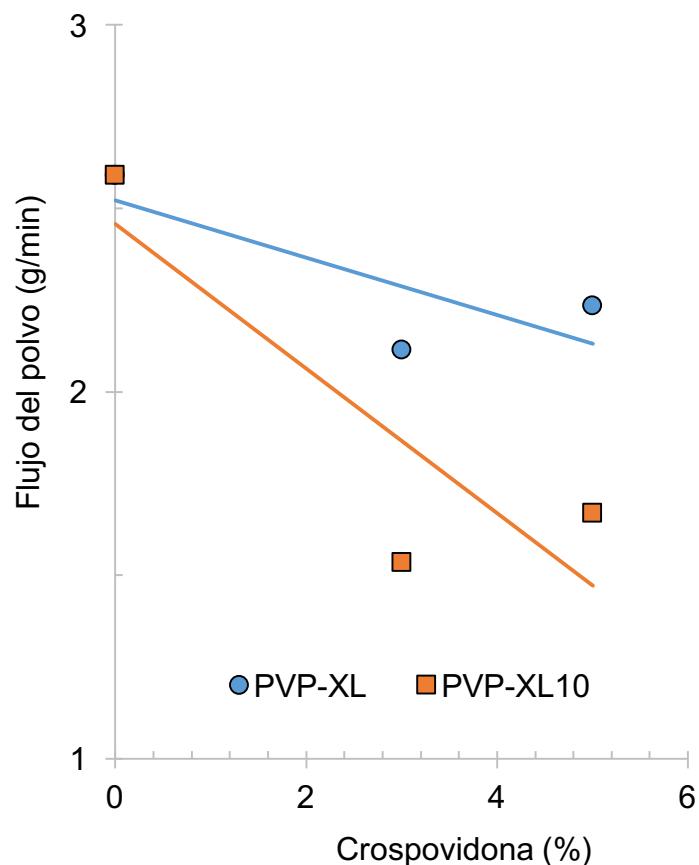


FIGURA 17. Efecto de la Poliplasdon XL y XL10 sobre el promedio del flujo del polvo, a través de un orificio de 6 mm, de amoxicilina que contiene 1% y 2% de estearato de magnesio.

En la Figura 17 también se observa un mayor flujo de las mezclas que contienen Poliplasdon XL sobre las que contienen Poliplasdon XL10, confirmando así mismo los resultados antes mencionados de compresibilidad en el polvo (figura 16).

El flujo del polvo de la amoxicilina (2.59 g / min) disminuye alrededor del 31% después de la adición de Poliplasdon XL, hasta 1.78 g/min, mientras que la reducción en la fluidez después de la adición de Poliplasdon XL10 es de aproximadamente 43%, es decir, hasta 1.47 g / min.

Concluyendo, las proporciones de crospovidonas de hasta 10 % tienen poco efecto sobre las propiedades de flujo de algunos otros excipientes y fármacos, aumentando ligeramente el flujo del polvo de algunos excipientes. Sin embargo, la adición de estearato de magnesio a las crospovidonas reduce su flujo del polvo, como excipiente solo así como en formulaciones que las contienen. Contrastando la funcionalidad de flujo de las crospovidonas, la Poliplasdona XL muestra notoriamente un flujo de polvo mayor (promedio de formulaciones mencionadas anteriormente, IC = 37.3 %) que la Poliplasdona XL10 (promedio de CI = 44,8 %). La Poliplasdona XL parece ser más sensible al estearato de magnesio, lo que reduce en mayor medida su capacidad de flujo (aumento de alrededor del 37 % en el índice de compresibilidad) en comparación a la Poliplasdona XL10 (aumento de alrededor del 13 % en el índice de compresibilidad). Este comportamiento se atribuye al tamaño de partícula menor de la Poliplasdona XL10, provocando esto una mayor fricción entre las partículas y un área de superficie más grande para la distribución del estearato de magnesio añadido, disminuyendo su efecto negativo sobre su fluidez.

VII. CONCLUSIONES

Si bien la funcionalidad de un excipiente está ligada al producto en el cual será usado. Desde el punto de vista del excipiente, la funcionalidad es una propiedad tecnológica del material, la cual puede definirse independientemente de la formulación en la que será usado.

La funcionalidad del Poliplasdone XL y Poliplasdone XL10 son diferentes. Los resultados coinciden con los reportados en la literatura y muestran una funcionalidad cualitativa similar pero una funcionalidad cuantitativa diferente entre los dos tipos de crosopovidonas.

Los tiempos de desintegración de la Poliplasdone XL son aproximadamente la mitad más cortos que los de la Poliplasdone XL10. Éstos coinciden con una capacidad superior (25-50%) por parte de la Poliplasdone XL10 para mejorar la compactabilidad de otros materiales en comparación a Poliplasdone XL.

A pesar de ello, ambos excipientes son altamente funcionales como desintegrantes y aglutinantes secos. Su funcionalidad como aglutinante es similar a la de la celulosa microcristalina 102, también su sensibilidad al estearato de magnesio, aunque en menor medida que la mostrada por otros desintegrantes como el Starch 1500.

Las propiedades de flujo de las crosopovidonas son también diferentes, a pesar de ello el impacto en otros materiales farmacéuticos no es de relevancia, dadas las proporciones en las cuales son usadas. Obstante, la Poliplasdone XL10 muestra un índice de compresibilidad 20 % mayor que el Poliplasdone XL. Esto significa que el Poliplasdone XL presenta una buena fluidez por sí solo, mientras que la Poliplasdone XL10 necesita la adición de un deslizante para mejorar dicha propiedad.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad, M. Z., Akhter, S., Anwar, M., Rahman, M., Siddiqui, M. A., Ahmad, F. J. 2012. "Compactibility and Compressibility Studies of Assam Bora Rice Starch". Powder Technol. 224: 281-286.
- Bell, T.A. 1999. "Industrial needs in solids flow for the 21st century", Powder Handling and Processing. 11: 9-12.
- Cain, J. 2002. "An alternative technique for determining ANSI/CEMA standard 550 flowability ratings for granular materials", Powder Hand. Proc. 14 (3): 218-220.
- Calcium and water: reaction mechanisms, environmental impact and health effects. Lenntech BV. <http://www.lenntech.com/periodic/water/calcium/calcium-and-water.htm>. Disponible en línea. Acceso: Junio 25, 2013.
- Carr, R. L. 1965 "Evaluating flow properties of solids", Chem. Engg. 72 (2): 163-169.
- Carter, J.C. 2002. "The Role of Disintegrants in Solid Oral Dosage Manufacturing" Pharmaceutical Canada. 3(2):1-3.
- Castillo, S., Villafuerte, L. 1995a. "Compactibility of binary mixtures of pharmaceutical powders", Eur. J Pharm Biopharm. 41 (5):309-314.
- Castillo, S., Villafuerte, L. 1995b. "Compactibility of ternary mixtures of pharmaceutical powders", Pharm Acta Helv. 70:329-337.
- Chamarthy, S.P., Pinal, R., Carvajal, M. T. 2009. "Elucidating Raw Material Variability—Importance of Surface Properties and Functionality in Pharmaceutical Powders". AAPS PharmSciTech. 10 (3):780-788.
- Chan, L. C. Y. and Page, N. W. 1997. "Particle fractal and load effects on internal friction in Powders", Powder Technol. 90: 259-266.
- Chang, D., Chang, R. K. 2007. "Review of Current Issues in Pharmaceutical Excipients", Pharm. Tech. <http://www.pharmtech.com/review-current-issues->

- pharmaceutical-excipients. Disponible en línea. Acceso: Septiembre 13, 2014.
- Chaulang, G. M., Patil, K. S., Ghodke, D. S., Yeole, P. G., Bhosale, A. V., Hardikar, S. J. 2008 “Effect of some physical parameters and crospovidone on directly compressed frusemide tablets”, *Asian J Pharm.* 2: 235-240.
- Chen, C., Yaw, L., Shu, C., Shu, Y. 1997. “Investigation of the dissolution difference between acidic and neutral media of acetaminophen tablets containing a super disintegrant and a soluble excipient”. *Chem Pharm Bull.* 45(3):1048-51.
- Correia, T.A., Bica, A. J. 2011. “The New Era of Functional Excipients - An Innovative Approach in Design of Dosage Forms”. *Pharmaceutical processing* <http://www.pharmpro.com/>. Disponible en línea. Acceso: Marzo, 2013.
- Díaz Ramírez, C. C., Villafuerte, L. 2010. “Surrogate functionality of celluloses as tablet excipients”, *Drug Dev Ind Pharm.* 36 (12):1422-1435.
- Doelker, E., Mordier D., Iten, H. 1987. “Comparative tableting properties of sixteen microcrystalline celluloses”, *Drug Dev Ind Pharm.* 13(9):1847–75.
- Douroumis, D. D., Gryczke, A., Schminke, S. 2011. “Development and Evaluation of Cetirizine HCl Taste-Masked Oral Disintegrating Tablets”, *AAPS PharmSciTech.* 12(1):141- 151.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10 ed. México D.F. 2011. Secretaría de Salud: Desintegración, pp. 295-298.
- Fitzpatrick, J., Barringer, S.A., Iqbal, T. 2004. “Flow property measurements of food powders and sensitivity of Jenike’s hopper design methodology to the measured values”, *Journal of Food Engineering.* 61:399-405.
- Fuentes-Gonzales, K. I., Villafuerte-Robles, L. 2014. “Powder fluidity as a functionality parameter of the excipient GalenIQ 720”. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 6(9):66.

- Gamble, J. F., Chiu, J. S., Gray, V. 2010. "Investigation into the Degree of Variability in the Solid-State Properties of Common Pharmaceutical Excipients—Anhydrous Lactose", *AAPS PharmSciTech*.11 (4):1552-1557.
- Gordon, M. S, Chowhan, Z. T.1987. "Effect of tablet solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in direct compression tablets in terms of dissolution", *J Pharm Sci*.76 (12):907-909.
- Goyani, S. M., Shah, P., Bhavin, V., Shah, D. R. 2012. "Formulation and evaluation of orally disintegrating tablets of meclizine hydrochloride", *Int Res J Pharm*. 3 (3):196-199.
- Hou, H., Sun, C. 2007. "Effect of magnesium stearate on powder flow properties". *AAPS Pharm Sci Tech*. 1(11):917-923.
- Jain, S P., Mehta, D. C., Shah, S. P., Singh, P. P., Amin, P. D.2010. "Melt-in-Mouth Pellets of Fexofenadine Hydrochloride Using Crospovidone as an Extrusion–Spheronisation Aid", *AAPS PharmSciTech*. 11(2):917–923
- Johanson, J. R. 1999. "Defining the physical functionality of excipients, bulk drugs and formulations", *Innovations in Pharmaceutical Technology*. 1(2):136-146.
- Kasliwal, N. J., Singh, N. 2011. "Development, characterization and performance evaluation of oro-dispersible tablet containing aceclofenac hydroxypropyl- β -cyclodextrin binary system", *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 71:215–224.
- Kottke, M.K., Chueh, H.R., Rhodes, C.T., 1992. "Comparison of disintegrant and binder activity of three corn starch products". *Drug Dev. Ind. Pharm*. 18 (20): 2207-2223.
- Kumar, G. P., Nirmala, R. 2012. "Fundamental aspects of superdisintegrants: a concise review", *J Global Pharma Tech*. 4(2):1-12.
- Landin, M., Martinez, R., Gómez, J., Souto, C., Concheiro, A., Rowe, R. 1993. "Influence of microcrystalline cellulose source and batch variation on the tableting behaviour and stability of prednisone formulations", *Int J Pharm*. 91(2):143–9.

- Larner, G., Schoneker, D., Sheehan, C., Uppoor, R., Walsh, P., & Wiens, R. 2006. "Pharmaceutical Excipient Testing and Control Strategies", Pharmaceutical Technology. Disponible en línea. http://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/PQRI_survey_report-PharmTech_0906.pdf Acceso: Septiembre 11, 2015.
- Léonard, G., Abatzoglou, N. 2011. Lubrication of pharmaceutical powder/wall interfaces and electrostatic effects. Powder Technology. 208(1):54-62
- Leuenberger, H., Rohera, B. D. 1986. "Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders", Pharm Res. 3 (1):12-22.
- López-Solis, J., Villafuerte-Robles, L. 2001. "Effect of disintegrants with different hygroscopicity on dissolution of Norfloxacin:Pharmatose DCL 11 tablets". Int J Pharm. 216:127–135.
- Mehta, D.M., Shelat, P.K., Prejiya, P.B., Patel A. J., Barot, B. 2011. "Investigations of Plantago ovate husk powder as a Disintegrating Agent for Development of Famotidine Tablets, International Journal of Pharmaceutical sciences and Nanotechnology. 4 (2): 1412-1417.
- Miinea, L., Farina, J., Kallam, M., Deorka, N. 2009. "A New World of Excipients for Oral Solid Dosage Formulation". Pharm Pro. Disponible en línea. <http://www.pharmpro.com/article/2009/02/new-world-excipients-oral-solid-dosage-formulation>. Acceso: Septiembre 12, 2015.
- Mohamed, M. B., Talari, M. K., Tripathy, M., Majeed, A. B. S. 2012. "Pharmaceutical applications of crospovidone: a review". Int J Drug Form Res. 3(1):13-28.
- Moreton, C. 2004. Excipient Functionality. Pharm. Tech. 98-119. Disponible en línea. <http://www.pharmtech.com/exploring-excipient-functionality>. Acceso: Septiembre 12, 2015.

- Moreton, C. 2009. "Functionality and performance of excipients in a quality-by-design world: obtaining information on excipient variability for formulation design space", *Am Pharm Rev.* 12(5):28–33.
- Morin, G. J. 2012. The effects of lubrication on pharmaceutical granules. Thesis of Master of Engineering Science. School of Graduate and Postdoctoral Studies. The University of Western Ontario London, Ontario, Canada.
- Mrudula H. B., Derle, D. V. 2011. "Brand to brand variation in the disintegrant functionality of Polacrillin Potassium, NF. *J Excip Food Chem.* 2(3):53-63.
- Mullarney, M., Hancock B., Carlson, G., Ladipo, D., Langdon, B. 2003. "The powder flow and compact mechanical properties of sucrose and three high-intensity sweeteners used in chewable tablets", *International Journal of Pharmaceutics.* 257:227-236.
- Nachaegari S.K., Bansal, A. 2004. "Coprocesed Excipients for Solid Dosage Forms", *Pharmaceutical Technology.* 28(1): 52-64.
- Nalluri, V. R., Kuentz, M. 2010. "Flowability characterization of drug-excipient blends using a novel powder avalanching method". *Eur J Pharm Biopharm.* 74:388-396.
- Nordström, J., Klevan, I., Alderborn, G. 2012. "A protocol for the classification of powder compression characteristics, *Eur J Pharm Biopharm.* 80(1):209-216.
- Odeku, O.A., Akinwande, B. L. 2012. "Effect of the mode of incorporation on the disintegrant properties of acid modified water and white yam starches", *Saudi Pharmaceutical Journal.* 20 (0): 171–175.
- Pifferi, G., Santoro, P., Pedrani, M. 1999. "Quality and functionality of excipients", *Int. J. Res. Pharm. Sci.* 54(1-2):1-14.
- Pasqualoto, K., Funk, J., Silva, F., Kratz, C. 2005. "Development and Evaluation of Amoxicillin Formulations by Direct Compression: Influence of the Adjuvants on Physicomechanical and Biopharmaceutical Properties of the tablets", *Latin American Journal of Pharmacy.* 24(1): 39-47

- Polyplasdone Crospovidone Superdisintegrants. 2013. Disponible en línea. <http://www.ashland.com/>. Acceso: Septiembre 13, 2015.
- Polyplasdone Crospovidone Superdisintegrants. 2013. Product overview. Disponible en línea. <http://www.ashland.com/>. Acceso: Septiembre 13, 2015.
- Prescott, J., Barnum, R. 2000. "On powder flowability", *Pharmaceutical Technology*. 24: 60-84.
- Quadir, A., Kolter, K. 2006. "A comparative study of current disintegrants", *Pharm Tech.*, Disponible en línea. <http://www.pharmtech.com/comparative-study-current-superdisintegrants>. Acceso: Septiembre 20, 2015.
- Rajni, B., Sushil, K., Pravin P. 2012. "Polymers in Fast Disintegrating Tablets- A Review", *Asian Journal of Pharmaceutical Clinic Research*. 5(2): 8-14.
- Riley, R. E., and Hausner, H. H. 1970. "Effect of particle size distribution on the friction in a powder mass", *Int. J. Powder Met.* 6 (1):17-22.
- Rios, M. 2006. "Debating Excipient Functionality", *Pharm Technology*. Disponible en línea. <http://www.pharmtech.com/debating-excipient-functionality>. Acceso: Marzo 2, 2013.
- Roche Johnson, J., Wang, L. H., Gordon, M. S., Chowhan, Z. T. 1991. "Effect of formulation solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in tablets prepared by wet granulation, in terms of dissolution", *J Pharm Sci.* 80(5):469-471.
- Rodriguez, J. A., Villafuerte, L. 2014. "Compactibility assessment of direct compression excipients: Prosolv Easytab", *Int. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6 (1):258-264
- Salem, A. S., Pillai, G. K., Badwan, A. A. 1995. "Effect of Crospovidone on the Physical Properties of Acetaminophen Tablets", *Drug Dev Ind Pharm.* 21(15):1807-1814.
- Samayoa-Sandoval, L., Villafuerte-Robles, L. 2013. "Compactibility as a functionality parameter of the excipient GalenIQ 720". *Rev. Mex. C. Farm (on line)*. 44 (3):34-45.

- Santl, S., Ilic, I., Vrečer, F., Baumgartner, S. 2011. "A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture", *Int J Pharm.* 414:131– 139.
- Sarraguca, M.C., Cruz, A.V, Soares, S.O., Amaral, H.R., Costa, P.C., Lopes J.A. 2010. "Determination of flow properties of pharmaceutical powders by near infrared spectroscopy", *J. Pharm Biomed Anal.* 52(4):484-492
- Shahhet, L., Al-Raghiban, D., Chehna, M. 2011. "Improvement of the physicochemical properties of Amoxicillin Trihydrate powder by recrystallization at different pH values", *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science.* 3(3): 92-100.
- Shah, R.B., Tawakkul, A.M., Khan, M.A. 2008. "Comparative Evaluation of Flow for Pharmaceutical Powders and Granules", *AAPS Pharm Sci Tech.* 9(1): 250-258.
- Srinarong, P., Faber, J.H., Visser, M.R., Hinrichs, W.L.J., Frijlink, H.W. 2009. "Strongly enhanced dissolution rate of fenofibrate solid dispersion tablets by incorporation of superdisintegrants". *Eur J Pharm Biopharm.*73:154–161.
- Sun, Ch. C. 2010. "Setting the bar for powder flow properties in successful high speed tableting", *Powder Technol.* 201:106-108.
- Thalberg, K., Lindholm, D., and Axelsson, A.2004. "Comparison of different flowability tests for powders for inhalation", *Powder Technol.* 146: 206-213.
- USP 29- NF. "Powder flow" (EGC05) Excipient General Chapters. Volumen No, 28(2):618
- USP NF 2002, United States Pharmacopoeial convention Inc. 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Maryland 20852, USA, pp. 2148.
- Villafuerte, L. 2001. "Propiedades reológicas de los polvos farmacéuticos: un nuevo equipo", *Rev. Mex. C. Farm.* 32(1):11-15.
- Villafuerte, L. 2011. "Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos", *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.* 42(1): 18-36.

- Viscasillas A. 2008. Aportación al diseño de un nuevo excipiente tipo “coprocessed product” para compresión directa. Tesis de doctorado de la Universidad de Barcelona, España.
- Wu, C., Dihoru, L., Cocks, A. 2003. The flow of powder into simple and stepped dies. *Powder Technology*. 134 (1-2):24-39
- Zhao, N., Augsburger, L. 2005. “Functionality comparison of 3 classes of superdisintegrants in promoting aspirin tablet disintegration and dissolution”, *AAPS PharmSciTech*. 6(4): E634-E640.
- Zhao, Na., Augsburger, Larry.L. 2005. “The Influence of Swelling Capacity of Superdisintegrants in Different pH Media on the Dissolution of Hydrochlorothiazide from Directly Compressed Tablets”, *AAPS PharmSciTech*. 6 (1):20-26.
- Zou, R. P. and Yu, A. B. 1996. “Evaluation of the packing characteristics of mono-sized non-spherical particles”, *Powder Technol.*88 (1):71-79.