

Optimización de las propiedades de tableteo de mezclas de lactosa secada por aspersion y celulosa*

LEOPOLDO VILLAFUERTE-ROBLES

Departamento de Farmacia
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN
Prol. de Carpio y Plan de Ayala, Col. Santo Tomás
Apartado Postal 42-186, 11340 México, D.F.

VILLAFUERTE-ROBLES, LEOPOLDO, 1998. Optimización de las propiedades de tableteo de mezclas de lactosa secada por aspersion y celulosa. *An. Esc. nac. Cienc. biol. Méx.*, **44**:57-69.

RESUMEN: La optimización de las propiedades de los excipientes a través de mezclas físicas de ellos, tiene la intención de compensar una característica tecnológica inadecuada de un excipiente, con las mejores propiedades de otros que se mezclan. El conocimiento de los sistemas de excipientes permite la formulación de medicamentos en un tiempo menor. El sistema de excipientes formado por *Pharmatose* DCL 11® and *Helmcel* 100® se estudió en su comportamiento tecnológico, para optimizar su uso como un sistema de excipientes para tabletas. Los criterios usados para esta determinación fueron el flujo de los polvos, la dureza y el tiempo de desintegración de las tabletas. Los resultados mostraron que se obtiene un máximo en la dureza de las tabletas cuando la concentración de cada uno de los componentes es de 50%, además de una tendencia hacia tabletas más duras conforme se incrementó la concentración de *Helmcel* 100® en las mezclas. *Helmcel* 100® mostró un flujo del polvo muy pobre, el cual mejoró sólo cuando éste se encontró disperso en *Pharmatose* DCL 11®. Concentraciones superiores a 50% de *Pharmatose* DCL 11® produjeron velocidades de flujo de los polvos de hasta 8 g/s. Las tabletas obtenidas a una presión de compactación determinada mostraron una disminución lineal del tiempo de desintegración conforme se incrementó la concentración de *Pharmatose* DCL 11®, observándose dos pendientes diferentes para antes y para después del 50% de los componentes en la mezcla. El tiempo necesario para desintegrar cada unidad de resistencia mecánica de las tabletas disminuyó linealmente conforme se aumentó la concentración de *Pharmatose* DCL 11® en las mezclas.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo industrial farmacéutico de los procesos y de los equipos, particularmente en el incremento de las velocidades de producción, podría exceder las capacidades de los actuales excipientes farmacéuticos. Esta circunstancia nos impulsa a la búsqueda de nuevos excipientes y a un mejor conocimiento de los sistemas de excipientes actuales, particularmente para las formas farmacéuticas sólidas.

*Este trabajo se presentó en el Congreso Mundial de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas '97, Vancouver-Canadá. Septiembre de 1997 (SCI-031).

Los excipientes para tabletas se pueden dividir en: diferentes entidades químicas, distintos grados de esos materiales (pesos moleculares, viscosidades, etc.) y combinaciones de los materiales existentes en forma de excipientes coprocesados (Moreton, 1996) y de mezclas físicas (Castillo y Villafuerte, 1995 a y b; Villafuerte, 1996 a). La optimización de las propiedades de excipientes a través de mezclas físicas pretende la compensación de las pobres características tecnológicas de un excipiente con la adición de otros con mejores propiedades. El estudio de los sistemas de excipientes sería un paso previo a la formulación y tendría el objetivo de facilitarla y acortarla. Uno de los puntos más importantes durante el diseño y desarrollo de una tableta es la selección de los excipientes adecuados. El éxito en la selección de estos materiales se considera en ocasiones como una mera coincidencia. Esta consideración se ha atribuido, en el caso de las tabletas, en parte a una falta de conocimientos del formulador acerca de la capacidad para procesarse y de otros parámetros fisicomecánicos de los polvos farmacéuticos (Celik, 1996). Los antiguos formuladores seleccionaban sólo los excipientes que mejor conocían o con los que tenían más experiencia. Estas circunstancias nos muestran la necesidad de excipientes o combinaciones de excipientes con un comportamiento tecnológico conocido, para optimizar y acortar el tiempo de formulación de nuevos productos. Los estudios para ganar estos conocimientos pueden considerarse parte de la etapa de preformulación (Villafuerte, 1996 b).

Las pruebas de funcionalidad en las materias primas tienen el fin de predecir algunos aspectos del desempeño de los materiales en el producto (Moreton, 1996). Los métodos para medir la funcionalidad de los polvos farmacéuticos incluyen propiedades físicas como el tamaño y distribución de las partículas, el área específica, sus diferentes densidades y el contenido de humedad, así como otras propiedades de su desempeño durante ciertos procesos como la medición de la dureza de las tabletas, su presión de expulsión y sus tiempos de desintegración y disolución (Halperin *et al.*, 1995; Shangraw *et al.*, 1992; Villafuerte, 1994; Handbook of Pharmaceutical excipients, 1994; Ramírez y Villafuerte, 1994).

Una encuesta reciente (Shangraw y Demarest, 1993) reveló que la lactosa y la celulosa microcristalina son los excipientes de mayor preferencia. Se cree que la tradición es la razón más importante para esta preferencia. Estos excipientes han sido estudiados como materiales individuales o como combinaciones físicas simples y coprocesadas, a un número limitado de presiones de compactación y concentraciones de los componentes (Eriksson y Alderborn, 1995; Monedero *et al.*, 1994; Wang *et al.*, 1995; Belda y Mielck, 1996; Kochhar *et al.*, 1994). Las preferencias antes mencionadas se deben seguramente también a las propiedades tecnológicas farmacéuticas de estos materiales, tales como su capacidad para formar tabletas y compatibilidad química (Shangraw y Demarest, 1993). Sin embargo, aún existen dudas acerca de las posibilidades reales de una optimización de las características tecnológicas de los materiales individuales cuando éstos se compactan a diferentes presiones de compactación y en diferentes proporciones de los componentes de las mezclas.

Desde un punto de vista mecanístico, la celulosa microcristalina muestra un comportamiento predominantemente plástico durante la compresión (Wang *et al.*, 1995), mientras que la lactosa muestra propiedades de fragmentación (Wang *et al.*, 1995; Eriksson y Alderborn, 1995). La celulosa microcristalina presenta excelentes propiedades de compactabilidad, mostrando al mismo tiempo ciertas propiedades desintegrantes, aunque el polvo no fluye adecuadamente. Por otro lado, la lactosa, en algunas de sus presentaciones, muestra un excelente flujo, aunque su compactabilidad sea tan sólo

moderada. Se cree que el uso de estos materiales, en combinación, pudieran formar una mezcla casi ideal para la compresión directa (Eriksson y Alderborn, 1995). Esta aseveración se podría considerar cierta únicamente después de una exploración más completa del comportamiento tecnológico de mezclas de estos excipientes en diferentes proporciones. Esta exploración debiera permitir el establecimiento, de una manera cuantitativa, de las mejorías que en el comportamiento tecnológico muestren las mezclas de los materiales, comparadas con las de los excipientes individuales.

El objetivo de este estudio fue investigar, de una manera más completa, las posibilidades de optimización del comportamiento tecnológico de la lactosa monohidratada, secada por aspersión (*Pharmatose DCL 11*[®]) y la celulosa microcristalina (*Helmcel 100*[®]), a través del uso de mezclas de diferentes proporciones de estos materiales. Considerando como criterios el flujo de los polvos y el tiempo de desintegración y la compactabilidad o dureza de las tabletas.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIALES

Los excipientes farmacéuticos celulosa microcristalina de un tamaño de partícula nominal de 50 μm (*Helmcel 100*[®], Helm de México) y lactosa secada por aspersión con tamaño de partícula nominal de 120 μm (*Pharmatose DCL 11*[®], DMV Internacional, a través de Helm de México) se usaron tal como se obtuvieron del proveedor.

MÉTODOS

Mezclas

Las cantidades correspondientes para 100 g de cada mezcla, de *Helmcel 100*[®] y de *Pharmatose DCL 11*[®], se pesaron y se mezclaron durante 30 minutos en un mezclador tipo pantalón.

Compresión de las tabletas

Las tabletas de cada mezcla se obtuvieron por compresión de 700 mg a diferentes presiones o fuerzas de compresión, durante 10 segundos, en una prensa hidráulica. Los punzones utilizados fueron planos y de 12.7 mm de diámetro.

Propiedades de las mezclas de polvo

Para determinar el índice de Hausner se utilizó un equipo similar al descrito por List (List, 1980). Se llenó hasta el aforo, con una cantidad exactamente pesada de polvo, una probeta de 100 ml, se sedimentó el polvo dándole 20 golpes a la probeta en el aparato correspondiente y se midió el volumen alcanzado por los polvos. El índice de Hausner se calculó dividiendo la densidad aparente del polvo sedimentado entre la densidad aparente del polvo originalmente vertido. La velocidad de flujo de los polvos de las mezclas se determinó usando el mismo equipo empleado para determinar la densidad del polvo sedimentado. Este equipo se modificó adaptando un embudo con una abertura de 10 mm a la probeta de 100 ml. La velocidad del sedimentador fue de 69 golpes por minuto. Se pesó una cantidad de polvo equivalente a 100 ml, se llenó con ésta el embudo tapado con una barra de vidrio, el cual se destapo cuando se hizo funcionar el sedimentador. El número de golpes necesario para vaciar el embudo o el tiempo transcurrido se usó para calcular la velocidad de flujo del polvo en g/golpe o g/s. Los resultados presentados son un promedio de tres determinaciones.

Características de las tabletas

La dureza de las tabletas se determinó en una prensa hidráulica con un manómetro con aguja de arrastre que señala la máxima presión alcanzada. El procedimiento consistió en colocar una tableta diametralmente entre dos superficies planas y aplicar presión hasta que la tableta se rompió. La fuerza o presión máxima alcanzada se tomó como la dureza de la tableta. El tiempo de desintegración se determinó tal como se describe en la USP 23. Los resultados, en todos los casos, son el promedio de tres determinaciones.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Curvas de compactabilidad

Las mezclas binarias de polvos pueden considerarse como un sistema compuesto por dos fases de material particulado (Castillo y Villafuerte, 1995 a y b; Villafuerte, 1996 a, Wang *et al.*, 1995). El componente que se encuentra en mayor proporción en la mezcla o que presenta el menor tamaño de partícula formaría la fase continua donde el segundo componente se encontraría disperso. La presencia de la fase dispersa puede alterar el comportamiento viscoelástico del componente que forma la fase continua, debido a un efecto de localización de las tensiones. Las propiedades de compresión de las mezclas de polvos, aunque dominadas por la fase continua, serán afectadas por el componente disperso. La compactabilidad o dureza de las tabletas de las mezclas se vería influida por las fuerzas de adhesión entre partículas de las dos diferentes fases, las fuerzas de cohesión entre las partículas de la fase continua y por el área de contacto entre todas las partículas. El comportamiento de las partículas durante la compresión también se ve afectado por la fricción entre las partículas y entre las partículas y la matriz. Además, el área de contacto entre las partículas puede cambiar cuando se cambian las condiciones de fricción, por ejemplo por la acción de lubricantes entre las partículas de las dos diferentes fases (Castillo y Villafuerte, 1995 b).

La dureza de las tabletas se relaciona directamente con la fuerza o presión de compresión a través de la ecuación: $\ln -\ln (1-D/D_{\text{máx}})=\ln Fc^n+I$ (Castillo y Villafuerte, 1995 a y b, Villafuerte, 1996 a). La figura 1 muestra la curva de compactabilidad de una mezcla de *Helmcel* 100[®]-*Pharmatose* DCL 11[®] (60:40). Los puntos son experimentales y la línea es la de regresión con la ecuación antes mencionada. Ésta se compara con la curva de compactabilidad calculada para una mezcla de las mismas proporciones pero con lactosa monohidratada cristalina (*Pharmatose* 100M[®]) en lugar de la lactosa secada por aspersión (*Pharmatose* DCL 11[®]), la cual se publicó recientemente (Villafuerte, 1997).

La mejor compactabilidad de la mezcla con *Pharmatose* DCL 11[®] puede atribuirse a una mayor compatibilidad entre los materiales para formar enlaces interparticulares. Las partículas de diferentes materiales serían consideradas más compatibles cuanto más combinen sus propiedades físicas para aumentar el área de contacto entre ellas y para disminuir los efectos destructivos debidos a la recuperación elástica de las partículas durante la etapa de compresión. Los efectos de destrucción de los enlaces interparticulares debidos a la recuperación elástica se atribuyen no sólo a la recuperación elástica en sí misma sino que también se deben a las diferencias en la magnitud de la recuperación que experimentan partículas de diferentes propiedades.

Los dos tipos de *Pharmatose*, el 100M[®] y el DCL11[®], son lactosa monohidratada. De esta manera, las fuerzas intermoleculares derivadas de su estructura química, para crear enlaces con la celulosa microcristalina, son las mismas. Los cambios físicos a los

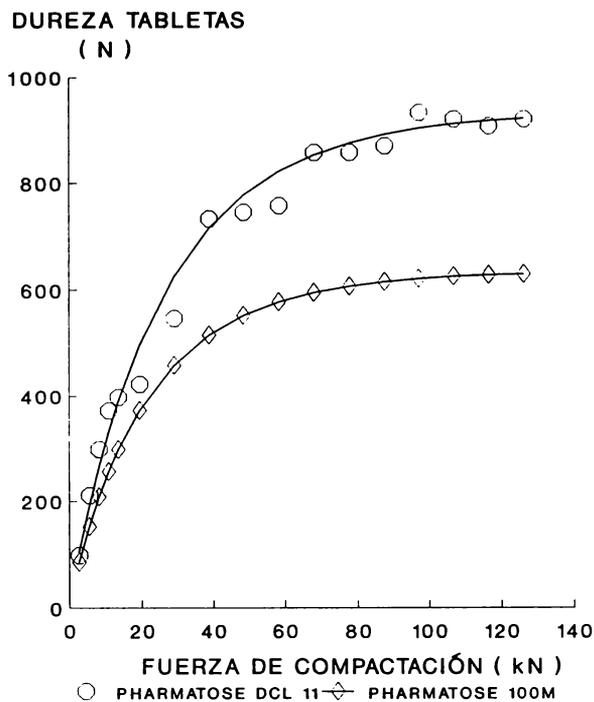


FIG. 1. Efecto de la fuerza de compactación sobre la dureza de las tabletas de *Helmcel* 100[®] (60%) y *Pharmatose* DCL 11[®] (40%), comparada con las calculadas para una mezcla con *Pharmatose* 100M[®] (40%).

TABLA I. Parámetros de regresión de las curvas de compactabilidad del sistemas de excipientes compuestos por *Helmcel* 100[®] y *Pharmatose* DCL 11[®]. $\ln(-\ln(1-D/D_{\text{máx}})) = n * \ln Fc + I$.

<i>Helmcel</i> 100 (%)	D _{máx} (N)	n	I (N)	r ²
0	496	0.901	- 3.520	0.96
10	547	0.813	- 3.070	0.82
20	572	0.729	- 2.371	0.85
30	746	0.873	- 3.173	0.90
40	1056	0.982	- 3.665	0.88
50	1367	0.995	- 3.634	0.79
60	933	0.937	- 3.055	0.96
70	821	0.702	- 2.293	0.88
80	945	0.855	- 2.686	0.97
90	933	1.015	- 2.738	0.96
100	993	1.053	- 2.786	0.94

cuales se pueden atribuir las diferencias en la compactación de las mezclas serían la porosidad y esfericidad que presenta el *Pharmatose* DCL 11[®], además de un cierto grado de lactosa amorfa, en comparación con una estructura externa menos regular y sin poros que presenta el *Pharmatose* 100M[®], que es totalmente cristalino (DMV Internacional, 1994). Las propiedades del *Pharmatose* DCL 11[®] serían más compatibles al comportamiento viscoelástico de la celulosa microcristalina. Esto quizá se deba a un comportamiento más plástico de la lactosa secada por aspersión, ya que es policristalina (partículas formadas por la adhesión de muchos pequeños cristales) y parcialmente amorfa. Esta mejoría en la dureza de las tabletas obtenidas de las mezclas de la celulosa microcristalina con una lactosa aglomerada, como la lactosa secada por aspersión, se observó antes con materiales similares. En esa ocasión los materiales se comprimieron únicamente a cuatro densidades relativas, que podrían compararse con cuatro presiones de compactación, y con una sola proporción de los componentes, 25 % de lactosa (Belda y Mielck, 1996).

La tabla I resume los parámetros de regresión de las curvas de compactabilidad correspondientes a las diferentes mezclas estudiadas de nuestro sistema de excipientes.

El efecto de la composición de la mezcla sobre la compactabilidad del sistema de excipientes, se muestra en la figura 2. A bajas presiones de compactación se observa una relación lineal entre la dureza de las tabletas y la composición de las mezclas. El aumento de la concentración de *Helmcel* 100[®] en las mezclas produjo tabletas de mayor dureza. A presiones de compactación elevadas se observa un efecto positivo sobre la dureza de las tabletas, a concentraciones alrededor del 50%. Esto es, se observan tabletas con durezas mayores a las que se podrían esperar de una relación lineal simple. Esto puede atribuirse a la compatibilidad para formar enlaces interparticulares que existe entre la celulosa microcristalina y la lactosa secada por aspersión, la cual se manifiesta en mayor proporción cuando existe mayor superficie de contacto entre las partículas de estos dos materiales. Estos resultados son diferentes de aquellos obtenidos de mezclas de celulosa microcristalina con lactosa cristalina (*Pharmatose* 100M[®]) (Villafuerte, 1997). También son diferentes de aquellos presentados por Wang *et al.*, para mezclas similares pero con lactosa anhidra, las cuales se comprimieron para obtener sólo dos diferentes fracciones de sólidos o densidades aparentes en las tabletas (Wang *et al.*, 1995). Esto nos revela que a pesar de que todas las muestras son químicamente lactosa, su presentación física origina diferentes resultados en su comportamiento tecnológico.

Las mezclas con *Pharmatose* 100M[®] no mostraron ni efecto positivo ni negativo en su relación lineal de dureza contra composición de la mezcla, a ninguna presión de compactación. Las mezclas con *Pharmatose* DCL 11[®], a presiones de compactación elevadas (≤ 19 kN), mostraron un efecto positivo sobre la mencionada relación lineal, mientras que los resultados obtenidos por Wang *et al.* (Wang *et al.*, 1995), con lactosa anhidra, presentaron un efecto negativo, sobre una relación lineal similar.

La presencia de un efecto negativo o positivo sobre la curva de compactabilidad contra composición de la mezcla nos muestra que el comportamiento durante la compresión, de los dos diferentes componentes, es suficientemente diferente para generar una pendiente de la relación lineal independiente una de la otra, además de mostrar que la interacción entre las partículas de los diferentes materiales podrían presentar una fuerza de enlace superior o inferior a aquella de cohesión entre las partículas de una misma especie. Se ha considerado que estas diferencias en la formación de enlaces entre las partículas, durante la compresión, permiten observar una inversión de fases al incrementar la concentración de uno de los componentes, por ejemplo al incrementar la

**DUREZA TABLETAS
(N)**

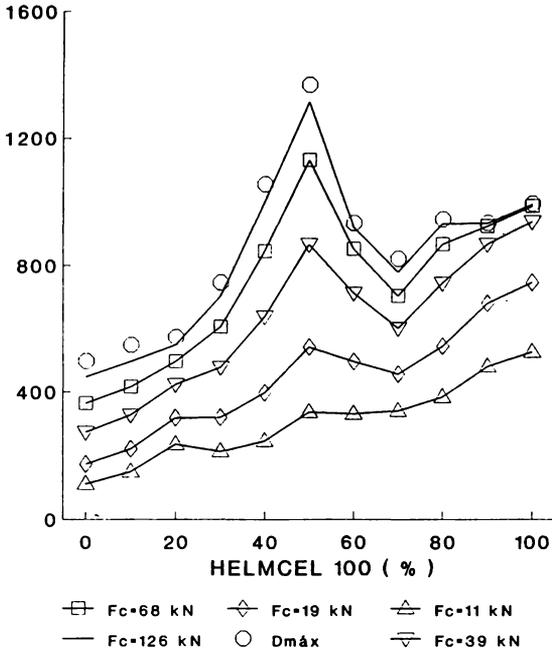


Fig. 2. Efecto de la composición de la mezcla sobre la dureza de las tabletas de *Helmcel* 100 y *Pharmatose* DCL 11, a diferentes fuerzas de compactación.

**TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN
(Segundos)**

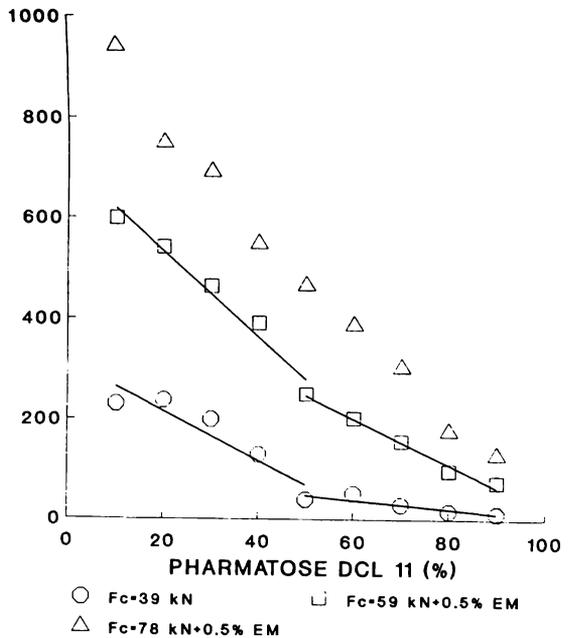


Fig. 3. Efecto de la composición de la mezcla sobre la desintegración de las tabletas de *Pharmatose* DCL y *Helmcel* 100, a diferentes fuerzas de compactación.

concentración de *Helmcel* 100[®] en las mezclas con *Pharmatose* DCL 11[®]. Al igual que en otros casos, el incremento de la fuerza o presión de compactación ha permitido un mejor reconocimiento de este punto de inversión de fases (Castillo y Villafuerte, 1995 a y b). A pesar de esto, en el caso de las mezclas con *Pharmatose* 100M[®] (Villafuerte, 1997) no fue posible observar este fenómeno.

Tiempo de desintegración y desintegrabilidad de las tabletas

La figura 3 muestra el tiempo de desintegración de tabletas obtenidas de diferentes mezclas del sistema de excipientes *Helmcel* 100[®]-*Pharmatose* DCL 11[®]. La relación de los tiempos de desintegración, cuando se usó una fuerza de compactación de 39 kN, muestra un cambio de pendiente a una concentración de *Pharmatose* DCL 11[®] de aproximadamente 50%. Un cambio similar se observa en esta relación para una fuerza de compactación de 59 kN, sobre mezclas que se adicionaron con 0.5% de estearato de magnesio. La adición del lubricante estearato de magnesio, hidrófobo, se hizo con la intención de aumentar los tiempos de desintegración, tratando con esto de observar mejor el cambio de pendiente. Aunque no se logró este objetivo, aún se observa claramente el cambio de pendiente, el cual se atribuye a un cambio de la fase coherente o continua de la matriz que forma la tableta. El uso de una fuerza de compactación mayor (78 kN) hizo menos evidente las diferencias en la desintegración entre los dos materiales.

De igual manera que en la relación de dureza contra composición de las mezclas, la inversión de fases se localiza aproximadamente a una concentración de los componentes de 50%.

Un cambio de pendiente similar al anterior, se ha observado antes en mezclas binarias de celulosa microcristalina con fosfato de calcio dihidratado (Villafuerte, 1994).

Existen diferentes mecanismos para explicar la desintegración de tabletas de diferentes sustancias (Marshall y Rudnic, 1990). Estos diferentes mecanismos o diferencias importantes en la magnitud del desarrollo de un mismo mecanismo, por diferentes sustancias, podría explicar los cambios de pendiente observados en la relación de los tiempos de desintegración contra la composición de las mezclas. El ejercicio de diferentes mecanismos de desintegración o de magnitudes muy diferentes de un mismo mecanismo traería consigo tensiones entre las partículas que tendrían su máxima expresión cuando la superficie de contacto entre los diferentes materiales fuera máxima. Generando, de esta manera, una desintegración más rápida de las tabletas. Como se podrá observar también en la figura 3, una fase continua de *Helmcel* 100[®] requiere de tiempos mayores para desintegrar sus tabletas que una fase continua de lactosa. Es más fácil desintegrar enlaces de lactosa que enlaces de celulosa microcristalina.

Como se puede observar en la figura 4, las tabletas con una matriz de *Helmcel* 100[®], obtenidas a una fuerza de compresión determinada, mostraron tiempos de desintegración mayores en las mezclas con *Pharmatose* DCL 11[®], en comparación con las mezclas con *Pharmatose* 100M[®] ya antes publicadas (Villafuerte, 1997). Esto era de esperarse, ya que las tabletas con *Pharmatose* DCL 11[®] mostraron también durezas mayores en sus tabletas (figura 1).

Los tiempos de desintegración en la figura 4 se contrastaron a una fuerza de compactación determinada, sin tomar en cuenta que las tabletas obtenidas tienen diferentes durezas, aunque se hayan fabricado a una misma fuerza de compactación. Con el fin de hacer una comparación más objetiva, se calculó el tiempo necesario para desintegrar cada unidad de dureza de las tabletas o unidad de resistencia mecánica de las mismas. Estos tiempos de desintegración calculados se consideran una medida de la

**TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN
(Segundos)**

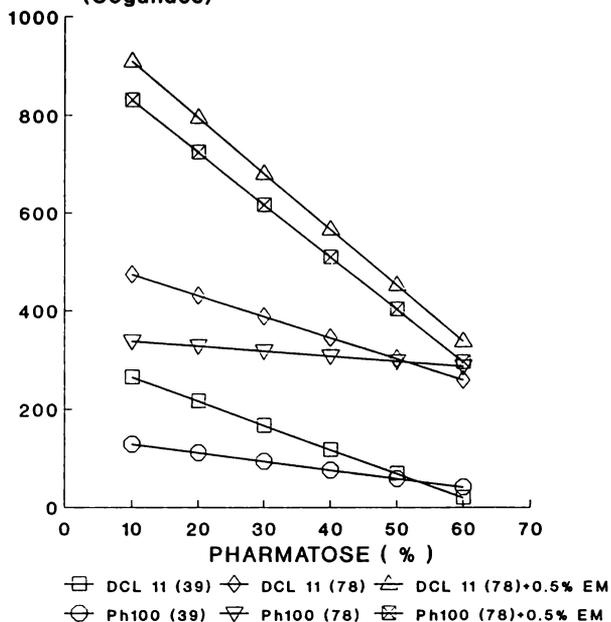


FIG. 4. Efecto de la composición de la mezcla, la fuerza de compactación (kN) y la lubricación sobre el tiempo de desintegración de tabletas de *Helmcel* 100 y *Pharmatose* DCL 11 o *Pharmatose* 100M.

**DESINTEGRABILIDAD
(Segundos/Newton)**

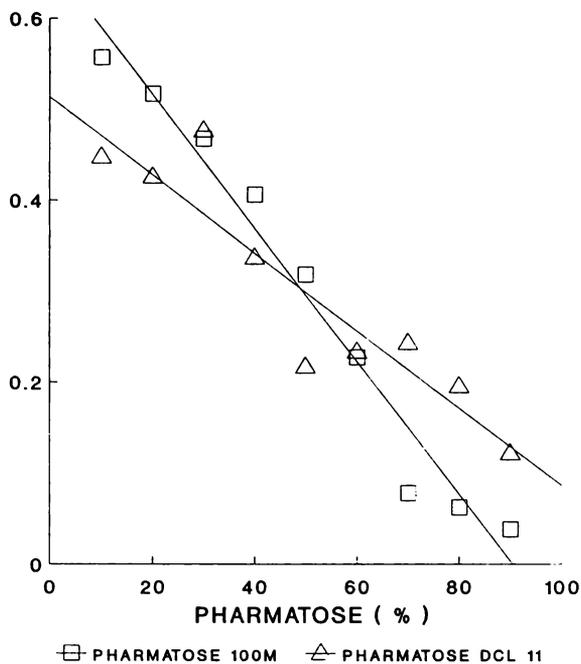


FIG. 5. Efecto de la concentración de *Pharmatose* sobre el tiempo necesario para desintegrar tabletas, por unidad de dureza. Tabletillas de mezclas con *Helmcel* 100 a una fuerza de compactación de 59 kN.

capacidad que para desintegrar presentan las tabletas o de su desintegrabilidad. La figura 5 muestra una relación lineal entre la desintegrabilidad calculada (segundo/Newton) y la concentración de *Pharmatose* DCL 11[®] en las mezclas. Esta misma tendencia se observó en los tiempos de desintegración de las tabletas hechas con mezclas con *Pharmatose* 100M[®] (Villafuerte, 1997).

Aparentemente, el efecto de desintegración causado por la penetración de agua a través de una matriz de lactosa que se disuelve, es más efectivo que la penetración de agua a través de una matriz que no se disuelve, como la formada por la celulosa microcristalina.

Fluidez de los polvos

Existen muchos métodos para medir la fluidez de los polvos, entre otros el ángulo de reposo dinámico y estático, así como el índice de Hausner, como una medida de la fricción interparticular (Muñoz *et al.*, 1994) y la medición de las velocidades de flujo de los polvos a través de un orificio (Patel *et al.*, 1994, Monedero *et al.*, 1994).

Se ha observado que el aumento de la concentración de lactosa anhidra en mezclas con celulosa microcristalina (*Avicel* pH 101[®]) incrementa el flujo de los polvos desde 2.1 g/s (50% lactosa) hasta 3.5 g/s (75% lactosa) (Patel *et al.*, 1994). También se observó que el uso de lactosa *Fast-flo*[®], en lugar de la lactosa anhidra, incrementó aún más la velocidad de flujo de los polvos, de 5.7 g/s (50% lactosa) hasta 7.8 g/s (75% lactosa). Este último cambio en la velocidad de flujo de los polvos se atribuyó a que las partículas de la lactosa *Fast-flo*[®] son esféricas, no así las de la lactosa anhidra. La mejoría en el flujo de los polvos debida a su mezcla con lactosa parecería ocurrir a cualquier concentración de la misma, aunque en este caso sólo se demostró a 50% y 75%.

La figura 6 describe el comportamiento de flujo de las mezclas de *Pharmatose* DCL 11[®] con *Helmcel* 100[®]. El flujo del polvo permanece bajo mientras las concentraciones de *Pharmatose* DCL 11[®] sean inferiores a 50% (menos de 0.6 g/s). El cambio de concentración de *Pharmatose* DCL 11[®], a valores mayores que 50%, incrementa progresivamente el flujo de los polvos hasta un valor de aproximadamente 8 g/s, que es la velocidad de flujo del *Pharmatose* DCL 11[®]. La velocidad de flujo de los polvos se mejora sólo cuando la fase continua del conjunto de partículas está formada por la lactosa.

Por otro lado, la figura 7 describe la relación entre el índice de Hausner y la concentración de *Pharmatose* DCL 11[®] en las mezclas. En estas condiciones, la fluidez aumenta, esto es, el índice de Hausner disminuye cuando aumenta la concentración de *Pharmatose* DCL 11[®] en las mezclas. Aunque mejor sería decir que la fricción interparticular disminuye de una manera continua con el aumento en la concentración del *Pharmatose* DCL 11[®], ya que como se observó en la figura 6, la velocidad de flujo sólo aumenta después de alcanzar concentraciones superiores al 50 % de *Pharmatose* DCL 11[®] en las mezclas. Bajo esta perspectiva, se podría concluir que el índice de Hausner es una medida de la fricción interparticular y que no necesariamente una menor fricción equivale a un flujo del polvo mayor.

CONCLUSIONES

La compactabilidad, considerada como la habilidad de los materiales para comprimirse en una tableta de cierta resistencia mecánica, es superior en las mezclas de *Helmcel* 100[®] con *Pharmatose* DCL 11[®] que en los excipientes individuales. Particularmente sería óptima una mezcla a partes iguales de los componentes (50:50),

VELOCIDAD DE FLUJO (g/s)

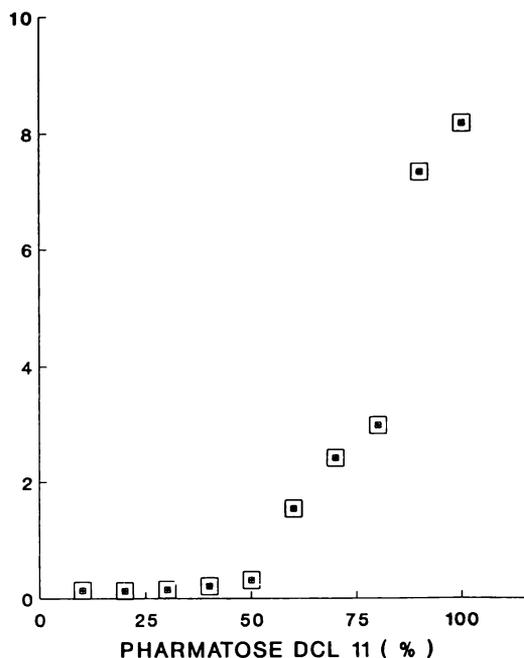


FIG. 6. Efecto de la proporción de *Pharmatose* DCL 11 sobre la velocidad de flujo de mezclas *Helmcel* 100, a través de un orificio de 10 mm de diámetro.

INDICE DE HAUSNER

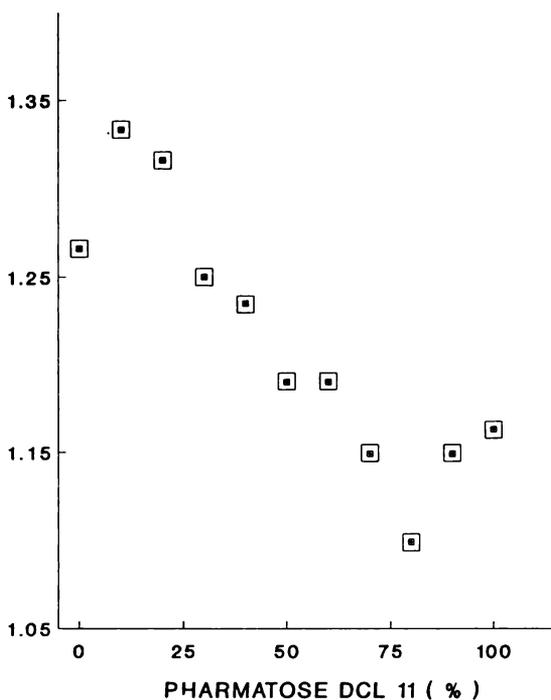


FIG. 7. Efecto de la proporción de *Pharmatose* DCL 11 sobre el índice de Hausner (densidad después de 20 golpes/densidad de polvo vertido), de mezclas con *Helmcel* 100.

aunque cada adición de *Helmcel* 100[®] al *Pharmatose* DCL 11[®] aumente su compactabilidad.

La velocidad de flujo de la celulosa microcristalina se incrementará con la adición de *Pharmatose* DCL 11[®], sólo a concentraciones de *Pharmatose* DCL 11[®] mayores que 50%. Una disminución continua del índice de Hausner no necesariamente corresponde con un incremento continuo de la velocidad de flujo de los polvos.

Pharmatose DCL 11[®] presentó una mayor capacidad para desintegrar sus enlaces, en presencia de agua, que la mostrada por la celulosa microcristalina, a pesar de que, en general, se considere que la celulosa microcristalina posee propiedades desintegrantes.

El conocimiento del comportamiento tecnológico de este sistema de excipientes permite la selección apropiada de las proporciones de una mezcla y del parámetro de procesamiento (fuerza de compactación), para obtener las características deseadas en una tableta. En este sentido, para acortar el tiempo de desarrollo del producto y para tener mayores probabilidades de éxito en el mismo.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a Jessica Pacheco Zacarías, Ivonne Victoria López e Israel Barajas Núñez por su apoyo en el desarrollo experimental de este trabajo.

SUMMARY

The optimization of the excipient properties, through physical mixtures, aims the compensation of a poor technological characteristic of a given excipient with the better properties of others. The knowledge of excipient systems allows the optimization of pharmaceutical formulations in a shorter time. The excipient system made of *Pharmatose* DCL 11[®] and *Helmcel* 100[®] was studied in its technological behavior to optimize its properties as an excipient system for tablets. The criteria included the powder flow and the compactibility and disintegration time of the tablets. The results showed a maximal tablet hardness at a concentration of 50% of each one of the components and a trend to increasing tablet hardnesses with increasing *Helmcel* 100[®] concentrations in the mixtures. The low powder flow of *Helmcel* 100[®] was improved only when it was dispersed in *Pharmatose* DCL 11[®]. Concentrations of *Pharmatose* DCL 11[®] of 50% and higher produced higher powder flow rates until 8 g/s. Tablets obtained at a given compaction force showed linearly decreasing disintegration times with increasing *Pharmatose* DCL 11[®] concentrations. Two slopes were observed, each one for after and before of 50% of the components in the mixture. The time necessary to disintegrate each unit of mechanical strength of the tablets decreased linearly with increasing concentrations of *Pharmatose* DCL 11[®] in the mixtures.

BIBLIOGRAFÍA

- BELDA, P. M. and J. B. MIELCK, 1996. The tableting behavior of cellactose compared with mixtures of celluloses with lactoses. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **42**(5):325-330.
- CASTILLO-RUBIO, S. and L. VILLAFUERTE-ROBLES, 1995a. Compactibility of binary mixtures of pharmaceutical powders. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **41**(5):309-314.
- _____, 1995b. Compactibility of ternary mixtures of pharmaceutical powders. *Pharm. Acta Helv.*, **70**:329-337.

- CELIK, M., 1996. The past, present and future of tableting technology. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **22**(1):1-10.
- DMV International. P.O. Box 13, 5460 BV Veghel-The Netherlands. Información técnica de los productos *Pharmatose 100M*[®] y *Pharmatose DCL 11*[®] (Junio, 1994).
- ERIKSSON, M. and G. ALDERBORN, 1995. The effect of particle fragmentation and deformation on the interparticle bond formation process during powder compaction. *Pharm. Res.*, **12**:1031-1039.
- HALPERIN, J., L. GRADY and L. PAUL. International harmonization of excipient standards. *Pharmaceutical Manufacturing International*, Sterling Publications limited, London, U.K. 1995, pp. 145-152.
- Handbook of pharmaceutical excipients*, appendix II: HPE laboratory methods. 2nd ed. American Pharmaceutical Association-The Pharmaceutical Press, Washington-London, 1994. pp. 625-632.
- KOCHHAR S. K., M. H. RUBINSTEIN and D. BARNES, 1994. Slugging and recompression characteristics of some blends of pharmaceutical excipients. *Int. J. Pharm.*, **112**:225-231.
- LIST, P. H., B. W. MÜLLER and E. NÜRNBERG. *Arzneiformenlehre*. 2nd ed. Wissenschaftlich Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1980, pp. 40-41.
- MARSHALL, K. and E. C. RUDNIC. Tablet dosage forms in: *Modern Pharmaceutics*, Banker G.S. y C.T. Rhodes, 2nd. ed. Marcel Dekker, New York, 1990, pp. 372-379.
- MONEDERO-PERALES, M. C., A. MUÑOZ-RUIZ, M. V. VELASCO-ANTEQUERA and M. R. JIMÉNEZ-CASTELLANOS-BALLESTEROS, 1994. Study of the compaction mechanisms of lactose based direct compression excipients using indentation hardness and Heckel plots. *J. Pharm. Pharmacol.*, **46**:177-181.
- MORETON, R.C., 1996. Tablet excipients to the year 2001: A look into the crystal ball. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **22**(1):11-23.
- MUÑOZ-RUIZ, A., T. PÁYAN-VILLAR, N. MUÑOZ-MUÑOZ, M. C. MONEDERO-PERALES and M. R. JIMÉNEZ-CASTELLANOS BALLESTEROS, 1994. Analysis of the physical characterization and tableability of calcium phosphate based materials. *Int. J. Pharm.*, **110**:37-45.
- PATEL, N. K., A. H. UPADHYAY, J. S. BERGUM and G. E. REIER, 1994. An evaluation of microcrystalline cellulose and lactose excipients using an instrumented single station tablet press. *Int. J. Pharm.*, **110**:203-210.
- RAMÍREZ-FLORES, F. y L. VILLAFUERTE-ROBLES, 1994. Caracterización de polvos para compresión. *Rev. Mex. C. Farm.*, **25**(2):19-25.
- SHANGRAW, R. F. and D. A. DEMAREST, 1993. A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules. *Pharm. Technol.*, **17**(1):32-44.
- SHANGRAW, R. F., G. S. PANDE and P. GALA, 1992. Characterization of the tablet properties of beta-cyclodextrine and the effect of processing variables on inclusion complex formation, compactibility and dissolution. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18**:1831-1851.
- VILLAFUERTE-ROBLES, L., 1994. Efecto de la concentración de fosfato de calcio sobre la desintegración de tabletas de celulosa microcristalina tipo 102. *Rev. Mex. C. Farm.*, **25**(3):16-21.
- _____, 1996 a. Compactibility of the microcrystalline cellulose 102-calcium phosphate dihydrate system. *J. Pharm. Belg.*, **51**(1):19-22.
- _____, 1996 b. Curvas de compactabilidad en la preformulación como una característica del comportamiento tecnológico de los polvos. *Rev. Mex. C. Farm.*, **26**(5-6): 25-33.
- _____, (1997). Propiedades tecnológicas del sistema de excipientes Pharmatose 100M-Helmcel 100. *Rev. Mex. C. Farm.*, **28**(2):13-21.
- WANG, C., G. ZHANG, N. H. SHAH, M. H. INFELD, A. W. MALICK and J. W. MCGINITY, 1995. Compaction properties of spheronized binary granular mixtures. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **21**(7):753-779.