

Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad

José Eduardo Hernández-Torres¹, Luz María Melgoza-Contreras²

¹ Programa de Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud Delegación Coyoacán, C. P. 04960, México, D. F. (México).

² Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud Delegación Coyoacán, C. P. 04960, México, D. F. (México). Dirección electrónica: lmelgoza@correo.xoc.uam.mx

Recibido para evaluación: 1º de abril de 2014.

Aceptado para publicación: 23 de agosto de 2014.

RESUMEN

Los superdisgregantes han despertado cierto interés en cuanto a que promueven mayor biodisponibilidad para ciertos fármacos. Los superdisgregantes son sustancias que se añaden a una formulación con el fin de romper o disgregar un comprimido en pequeñas partículas para disolver más rápido el principio activo. Esta revisión muestra una descripción general de sus mecanismos de acción, ventajas y desventajas y los superdisgregantes sintéticos más utilizados en la actualidad.

Palabras clave: vía oral, comprimidos, mecanismos de disgregación.

SUMMARY

Major synthetic superdisintegrants, mechanisms and factors influencing their activity

Superdisintegrants have sparked some interest in terms of promoting greater bioavailability for certain drugs. Superdisintegrants are substances added to a formulation in order to break or disintegrate the tablet into smaller particles that dissolve more rapidly the active ingredient. This review shows an overview of their mechanisms

of action, advantages and disadvantages and synthetic superdisintegrants currently most used.

Key words: oral route, tablets, disintegration mechanisms.

INTRODUCCIÓN

Los superdisgregantes permiten aumentar el área superficial disponible y promover una rápida liberación del fármaco. Son efectivos en bajas concentraciones, por lo general del 1% al 10% del total de peso por unidad. Al mismo tiempo, mejoran la compresibilidad, la resistencia a la fractura, la friabilidad, y no producen un impacto negativo en la fuerza mecánica de formulaciones que contienen altas dosis de fármaco [1-3]. Los superdisgregantes promueven la penetración de agua y la dispersión en el núcleo del comprimido. Casi siempre un gramo de superdisgregante absorbe de 10 a 40 gramos de agua. La habilidad para interactuar con fuerza con el agua es esencial para ejercer su función [4]. La velocidad de penetración de agua y la velocidad de disgregación son factores que se desarrollan casi siempre de manera positiva y se relacionan íntimamente a la eficiencia del superdisgregante. Sin embargo, tal correlación positiva no siempre se observa cuando se mide el tiempo de desintegración del comprimido y la velocidad de disolución del fármaco [1, 4]. Estudios anteriores se han dirigido por lo general en las propiedades funcionales de estos compuestos, en especial a la eficiencia del superdisgregante en el impacto a la velocidad de liberación de los fármacos [5, 6]. Por tanto, el objetivo de esta revisión es proporcionar una visión acerca de sus mecanismos de acción, factores que afectan su capacidad de disgregación y una descripción de las propiedades físicas y químicas de los superdisgregantes sintéticos más utilizados hoy en día.

PRINCIPALES SUPERDISGREGANTES SINTÉTICOS

Existen diversos compuestos utilizados como superdisgregantes, que van desde compuestos naturales hasta los sintéticos; sin embargo, en esta revisión solo se abordarán las principales características de los tres superdisgregantes sintéticos más utilizados en la actualidad, los cuales son la crospovidona (CPVP), la croscarmelosa sódica (CS) y el glicolato sódico de almidón (GSA).

Crospovidona

Es un superdisgregante insoluble en agua y se fabrica por medio de un proceso de polimerización a partir de maíz reticulado (figura 1). De acuerdo con su descripción

física, la CPVP es un polvo blanco, con una estructura porosa y gran área superficial. Se encuentra en grados normales y micronizados; estos últimos cuentan con buenas propiedades de flujo [7, 8].

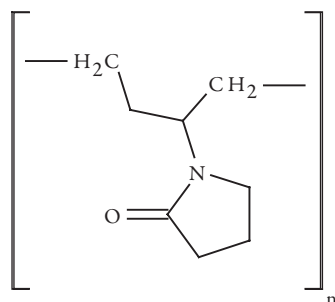


Figura 1. Estructura química de la crosopovidona.

La distribución del tamaño de partícula, el efecto en el flujo y cualidades hinchables son propiedades importantes en el uso de preparaciones farmacéuticas sólidas. Un tamaño menor de partícula minimiza los cambios en la superficie del comprimido como resultado de la humedad atmosférica e hinchamiento; no obstante, las partículas de mayor tamaño tienen más poder de hinchamiento que causa una desintegración más rápida [10]. Los grados de CPVP obtenidos tienen diferentes áreas superficiales, dependiendo, sobre todo, de las condiciones de polimerización (tabla 1). El proceso de micronización tiene menor influencia en el área superficial, en comparación con la polimerización. Una de las más importantes propiedades de la CPVP es la habilidad del hinchamiento, la cual se puede predecir sin formación de gel. La presión hinchable de la CPVP normal en agua es dos veces más alta que la CPVP con grado micronizado [10].

Tabla 1. Área superficial específica de crosopovidona disponible en el mercado [10].

Grado de crosopovidona	Área superficial específica
Grados normales	
Kollidon® CL	0,95 m ² /g
Polyplasdone® XL	0,85 m ² /g
Grados micronizados	
Kollidon® CL-M	2,37 m ² /g
Polyplasdone® XL-10	1,00 m ² /g

La CPVP se asocia con un gran número de fármacos, según su estructura química. Se ha observado que los compuestos aromáticos, los fenoles y grupos carboxílicos tienen gran influencia en formar complejos con la CPVP [10].

Croscarmelosa sódica

Es un polímero reticulado internamente de carboximetilcelulosa sódica (figura 2). Este polímero es soluble en agua y se compone de unidades repetidas de celobiosa, en la que cada unidad consiste en dos unidades de anhidroglucosa unidas por un enlace glucosídico. Cada unidad contiene tres grupos hidroxilo. El grado de sustitución se refiere al número medio de grupos hidroxilo sustituidos por grupos metilos.

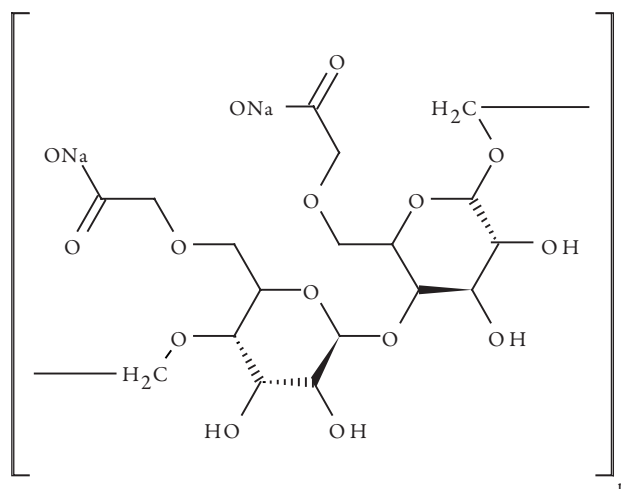


Figura 2. Estructura química de la croscarmelosa sódica.

La CS tiene una mínima gelificación, lo que implica una rápida disgregación. Gracias a la estructura fibrosa, las partículas de croscarmelosa también muestran acción de absorción. En formulaciones de comprimidos, la CS se puede utilizar tanto en compresión directa como en los procesos de granulación húmeda. Cuando se utiliza en granulación húmeda, la CS debe añadirse tanto en las etapas secas y húmedas del proceso (intra- y extragranular), de modo que la capacidad de absorción y de hinchamiento del disgregante se utilice mejor [1, 9].

Glicolato sódico de almidón

Es la sal de sodio de un éter de almidón de carboximetilo (figura 3). Estos son almidones modificados realizados por reticulación de fécula de papa, ya que ofrece el producto con las mejores propiedades de disgregación. El grado de reticulación y la sustitución son factores importantes para determinar la eficacia de estos materiales como superdisgregantes. El efecto de la reticulación es reducir tanto la fracción del polímero soluble en agua como la viscosidad de la dispersión en este medio. Los almidones naturales presecados se hinchan en agua en la medida de 10%-20%, y los almidones modificados aumentan en volumen por 200%-300% en agua. El mecanismo por el cual esta acción se lleva a cabo consiste en la absorción rápida de agua, lo que provoca un enorme aumento en el volumen de los gránulos que dan lugar a una disgregación rápida y uniforme [9, 10].

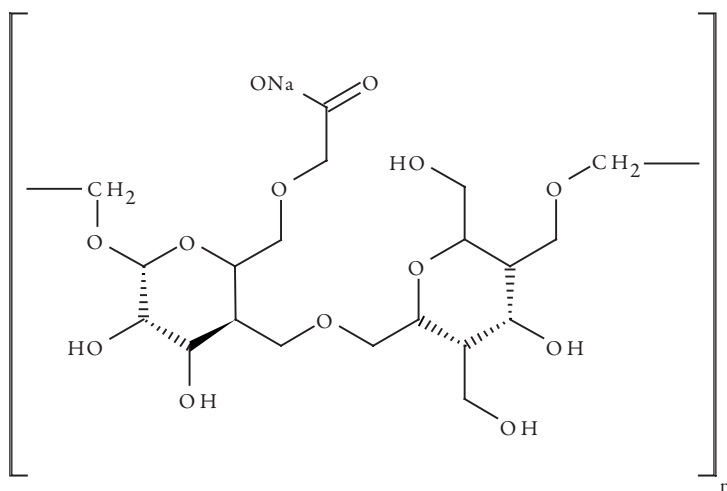


Figura 3. Estructura química del glicolato sódico de almidón.

En la tabla 2 se muestran las principales propiedades de estos superdisgregantes sintéticos.

Tabla 2. Principales propiedades de los superdisgregantes más utilizados en la actualidad [2, 4, 23].

Superdisgregantes	Propiedades	Modo de incorporación por orden de efectividad	Concentración efectiva
Crospovidona	Es insoluble en agua. Se dispersa con rapidez y se hincha en agua, aunque regresa a su tamaño inicial por acción capilar. Tiene la mayor área superficial. Disponible en grados micronizados. Índice de hinchamiento $58 \pm 1,5\%$ v/v. No iónico. Nombres comerciales: CrosspovidonM [®] , Kollidon [®] , Polypladone [®]	Intra- > extra-	1-5% p/p
Croscarmelosa sódica	Insoluble en agua. Se hincha de 4 a 8 veces en menos de 10 s. Índice de hinchamiento $65 \pm 1,7\%$ v/v. Área superficial 0,81-0,83 m ² /g. Aniónico. Nombres comerciales: Croscarmellose [®] , Ac-Di-Sol [®] , NymceZSX [®] , Primellose [®] , Solutab [®] , Vivasol [®]	Extra- > intra-	2-5% p/p
Glicolato sódico de almidón	Absorbe agua con rapidez, lo cual da como resultado un hinchamiento de 7 a 12 veces en menos de 30 s. Causa gelificación y pérdida de la desintegración. Índice de hinchamiento $52 \pm 1,2\%$ v/v. Aniónico. Nombres comerciales: Explotab [®] , Primojel [®]	Intra- > extra-	2-8% p/p

PRINCIPALES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS SUPERDISGREGANTES

Hinchamiento

Es quizá el mecanismo más común para la disgregación de los comprimidos. Las partículas del disgregante se hinchan al entrar en contacto con un medio adecuado, por lo que estas fuerzas de hinchamiento llevan a cabo la ruptura de la matriz (figura 4). Se ha reportado que comprimidos con alta porosidad muestran pobre desintegración como consecuencia de una disminución de la fuerza hinchable. Por otro lado, la fuerza de hinchamiento es mayor cuando el comprimido muestra menor porosidad. Vale la pena señalar que si la fracción empaquetada es muy alta, el líquido no puede penetrar en el comprimido y la desintegración es lenta. Algunos ejemplos que utilizan este mecanismo son el GSA, la CS y de manera parcial la CPVP [11, 12].

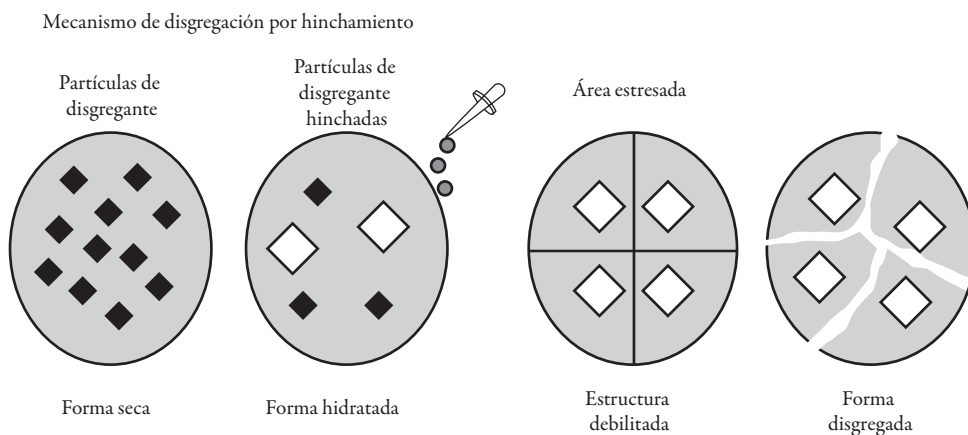


Figura 4. Mecanismo de hinchamiento.

Porosidad y acción capilar

La efectividad de los superdisgregantes que no se hinchan está sustentada en su porosidad y acción capilar, por ejemplo, la CPVP. La porosidad de los comprimidos crea rutas para la penetración de los fluidos en los comprimidos. Cuando ponemos el comprimido en un medio acuoso adecuado, el medio penetra en él y reemplaza el aire que se encuentra entre las partículas, lo cual provoca que los enlaces intermoleculares se debiliten y por tanto rompan el comprimido en partículas finas (figura 5). El agua captada por el comprimido dependerá de qué tan hidrofílico sea el fármaco/superdisgregante y de las condiciones de tableteo. Para este tipo de superdisgregantes se necesitan el

mantenimiento de la estructura de los poros y una baja tensión interfacial hacia los fluidos acuosos, ya que ayudan a crear un entorno hidrofílico alrededor de las partículas del fármaco [10, 11].

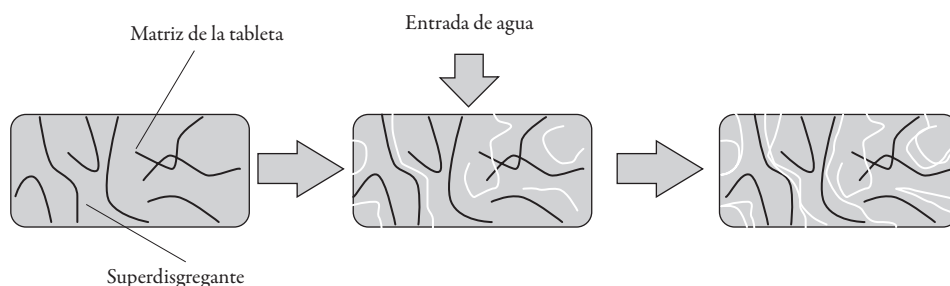


Figura 5. Mecanismo de porosidad y acción capilar.

Fuerzas repulsivas de partículas

Este mecanismo aplica a superdisgregantes no hinchables. De acuerdo con la teoría de repulsión partícula-partícula de Guyot-Hermann, el agua penetra en el comprimido a través de poros hidrofílicos y se crea una red continua almidonada, la cual transmite agua de una partícula a otra, impartiendo una fuerte presión hidrostática. Por ejemplo, el agua cuando penetra entre los granos de almidón tiene afinidad a estas superficies; en consecuencia, se rompen los enlaces de hidrógeno u otras fuerzas atrayentes que mantienen al comprimido unido (figura 6) [1, 2, 9].

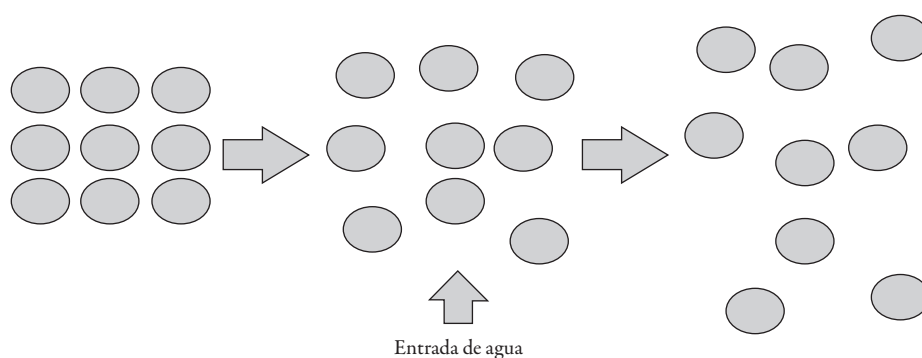


Figura 6. Mecanismo de fuerzas de repulsión entre partículas.

Recuperación por deformación

El mecanismo implica que la forma de las partículas se distorsione durante la compresión y las partículas regresen a su forma cuando se humedecen, lo cual les aumenta de tamaño y las partículas deformadas causan que el comprimido se rompa (figura 7). A veces, la capacidad de hinchamiento del almidón se mejora cuando los gránulos se

deforman ampliamente durante la compresión. Ejemplos de este mecanismo son la celulosa microcristalina y el almidón [1, 2, 9].

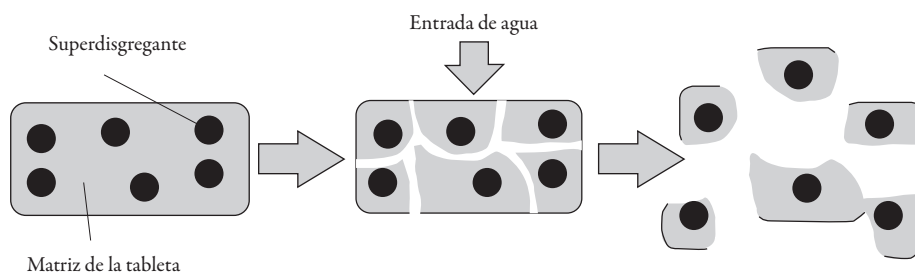


Figura 7. Mecanismo de deformación de partículas.

FACTORES QUE AFECTAN LA ACTIVIDAD DE LOS SUPERDISGREGANTES

Como cualquier otro excipiente, la selección ideal del superdisgregante implica formar un criterio acerca de las propiedades más ventajosas que ofrece y de las desventajas que podría tener al entrar en contacto con el fármaco, con otros excipientes o su entorno. A continuación se presentan ciertos factores que pueden interferir de manera importante en una adecuada selección y utilización de los superdisgregantes.

Efecto en el modo de incorporación

Un superdisgregante usado en un proceso de granulación húmeda puede ser más efectivo, dependiendo de las condiciones del proceso y del momento de incorporarlo, es decir, adicionarlo “intra-” o “extragranularmente”. Cabe mencionar que la incorporación intragranular se refiere a mezclar el superdisgregante con el fármaco antes de la granulación, mientras que en la incorporación extragranular se mezcla con los gránulos preformados para su posterior compresión [1, 13]. El superdisgregante añadido de manera intragranular en un proceso de granulación húmeda por lo general no es efectivo, mientras que, por el contrario, sí lo es al hacerlo de modo extragranular, gracias a la exposición a la humectación, la cual reduce la eficacia del superdisgregante en cuanto al comienzo de la captación de agua y al inicio del mecanismo de hinchamiento, si es el caso [4]. Asimismo, se debe tomar en cuenta la sensibilidad del fármaco a la humedad.

Rahman *et al.* [14] realizaron en 2011 un estudio en el que utilizaron una formulación de comprimidos de liberación inmediata con acetaminofeno y varios tipos de super-

disgregantes, con el fin de investigar el modo de incorporación de estos y su efecto en la liberación del fármaco. El estudio demostró que cuando se incorporaba de manera extragranular la liberación era muy eficiente y no afectaba la liberación del fármaco. El grado de hinchamiento de los superdisgregantes CS y GSA se reducía al mínimo por una formulación mediante granulación húmeda incorporada de manera intragranular [14]. Por otro lado, en un proceso de compactación directa, el cual no involucra un contacto con la humedad, presentó una excelente actividad disgregante [15, 16, 17].

Efecto de diluyentes y aglutinantes

Las características de solubilidad y compresión de los diluyentes afectan la velocidad y el mecanismo de disgregación del comprimido. Si el diluyente es soluble, puede aumentar la viscosidad del medio que penetra, lo cual tiende a reducir la efectividad de los superdisgregantes que utilizan el mecanismo de hinchamiento retardando su proceso de hidratación.

De acuerdo con el efecto del aglutinante, si este se encuentra en cantidades elevadas o su efecto es potente, puede afectar el tiempo de desintegración, puesto que las fuerzas físicas que unen el interior del comprimido son más fuertes que la capacidad del superdisgregante [18].

Efecto de lubricantes y surfactantes

Muchos lubricantes son hidrofóbicos y casi siempre tienen un tamaño de partícula pequeño. Cuando se mezclan con otros componentes de la formulación, sus partículas se adhieren a la superficie de otras partículas. Esta adhesión inhibe la humectación y, en consecuencia, la disgregación. Los lubricantes tienen un fuerte efecto negativo en la captación de agua del comprimido si esta contiene superdisgregantes que utilizan el mecanismo de hinchamiento. El superdisgregante que más es afectado por este fenómeno es el GSA. Por otro lado, recordemos que durante el proceso de disgregación el primer paso es la interacción entre el comprimido y el medio acuoso. La humectabilidad del sólido que se produce puede estar influida por muchos factores, ya sea por el ángulo de contacto y la tensión superficial. Los surfactantes muchas veces se incluyen en formulaciones de comprimidos para aumentar en estos la humectación y, por ende, la disolución del fármaco. Se ha reportado que el efecto de los surfactantes en la disgregación de comprimidos puede aumentar o disminuir el tiempo de desintegración. Por ejemplo, el laurilsulfato de sodio aumenta la absorción de agua dentro, incrementando la velocidad de captación de agua de parte de los superdisgregantes, disminuyendo de esta manera el tiempo de desintegración; por eso, los surfactantes solo son efectivos en ciertos intervalos de concentración. Por el contrario, si los surfactantes absorben menos agua, el comprimido tendrá mayor tiempo de desintegración [19, 20].

Efecto del pH del medio

Se ha observado que en un medio ácido la fuerza de disgregación se ve reducida, por lo que el valor del pH se correlaciona con dicha fuerza. Zhao y Augsburger [21] reportan que existe una reducción significativa en la velocidad de la captación de agua e hinchamiento de parte de la CS y el GSA en medio ácido (0,1 N HCl), a causa de su naturaleza aniónica, puesto que se presenta una protonación del grupo carboxilo, lo que genera la especie molecular poco soluble en comparación con la forma disociada, no así con la CPVP. Se concluyó que la reducción en la captación de agua e hinchamiento se debía a que estos superdisgregantes contenían en su estructura sustituyentes ionizables que en el medio ácido se potencializaban. Superdisgregantes como la CS y el GSA son aniónicos, característica que puede causar problemas en la unión *in vitro* con fármacos catiónicos [21].

Solubilidad de la matriz

El proceso de disgregación no solo depende del superdisgregante por sí mismo, sino que también está sujeto a la matriz en la que se encuentra. Los superdisgregantes son más efectivos en matrices insolubles [7], como las que contienen fosfato de calcio. Por otra parte, los comprimidos y cápsulas elaborados con diluyentes solubles en agua o fármacos tienden a disolverse en lugar de disgregarse, incluso en presencia de agentes de disgregación. Además, los materiales solubles tienden a generar viscosidad en el sistema, lo que impide la humectación de este; sin embargo, la adición de superdisgregantes casi siempre acorta el tiempo de desintegración, a pesar de la solubilidad de la matriz.

Peppas [22] atribuye la diferencia en la velocidad de disgregación entre matrices solubles e insolubles por medio de dos fenómenos: un mecanismo controlado por interfase y otro por difusión, representado por la ecuación (1):

$$F / F_{\infty} = 1 - \exp(-kt^n) \quad (1)$$

Donde F es la fuerza de disgregación por tiempo t , F_{∞} la máxima fuerza desarrollada, k es la constante de velocidad y n indica cuál de los dos mecanismos controla la disgregación. Aunque se piensa que estos fenómenos ocurren de manera simultánea, el grado de disgregación puede diferir dependiendo de las características de cada sistema. Por ejemplo, matrices con un valor de n menor que 0,6 siguen un mecanismo de difusión, mientras que valores mayores que 0,9 siguen uno interfacial. El valor de n puede ciertamente diferir en cuanto a la solubilidad de las matrices. Dado que algunos superdisgregantes son bastante hidrofílicos e insolubles en agua, se espera que sean más efectivos si se controlan de manera interfacial [7, 22].

CONCLUSIONES

El uso de superdisgregantes sintéticos en formulaciones orales ha recibido una buena aceptación, con la finalidad de obtener un aumento en la velocidad de liberación del fármaco, logrando una disolución más rápida de este. Así también, el conocimiento de sus ventajas y desventajas, mecanismos de disgregación y propiedades físicas y químicas nos lleva a tener una visión más precisa al poder utilizarlos e incluirlos en alguna formulación con fundamento en las necesidades que se requieran. Los superdisgregantes sintéticos son una opción potencial en la formulación de formas farmacéuticas orales.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada, con número de referencia 317384.

REFERENCIAS

1. N. Gupta, R. Pahwa, Superdisintegrants in the development of orally disintegrating tablets: A review, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **2**, 2767 (2011).
2. H. Shihora, S. Panda, Superdisintegrants, utility in dosage forms: A quick review, *J. Pharm. Sci. Biosci. Res.*, **1**, 148 (2011).
3. D. Bhowmik, B. Chiranjib, J. Yadav, R.M. Chandira, K.P. Kumar, Emerging trends of disintegrants used in formulation of solid dosage form, *Der. Pharmacia Letter*, **2**, 495 (2010).
4. P.S. Mohanachandran, P.G. Sindhumol, T.S. Kiran, Superdisintegrants: An overview, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. & Res.*, **6**, 105 (2011).
5. V. Parkash, S. Maan, S.K. Yadav, V. Jogpal, Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system, *J. Adv. Pharm. Tech. Res.*, **2**, 223 (2011).
6. B. Basu, A. Bagadiya, S. Makwana, V. Vipul, D. Batt, A. Dharamsi, Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of cinnarizine using superdisintegrant blends and subliming material, *J. Adv. Pharm. Tech. Res.*, **2**, 266 (2011).
7. L.L. Augsburger, A.W. Brzecko, U. Shah, H.A. Hahm, Characterization and functionality of super disintegrants, en "Encyclopedia of Pharmaceutical Tech-

- nology”, ed. por J. Swarbrick, J.C. Boylan, Marcel Dekker Inc, New York, 2001, vol. 20, pp. 269-291.
8. V. Bühler, “Polyvinylpyrrolidone excipients for pharmaceuticals”, Springer, Berlin, 2005, p. 125 .
 9. M.V. Kumar, S. Pooja, K. Rajat, G.K. Saraogi, A.K. Singhai, Orally disintegrating tablets: A review, *Int. Res. J. Pharm.*, **2**, 16 (2011).
 10. R.M. Pabari, Z. Ramtoola, Effect of disintegration mechanism on wetting, water absorption and disintegration time of orodispersible tablets, *J. Young Pharm.*, **4**, 157 (2012).
 11. C. Caramella, P. Colombo, U. Conte, F. Ferrari, A. La Manna, Water uptake and disintegrating force measurements: Towards a general understanding of disintegration mechanisms, *Drug Dev. & Ind. Pharm.*, **12**, 1749 (1986).
 12. H. Goel, P. Rai, V. Rana, A.K. Tiwary, Orally disintegrating systems: Innovations in formulation and technology, *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, **2**, 258 (2008).
 13. M.U. Uhumwangho, R.S. Okor, Effect of humidity on the disintegrant property of α -cellulose, *Acta Poloniae Pharm.*, **62**, 39 (2005).
 14. M.M. Rahman, S. Roy, S. Hasan, M.A. Alam, M.K. Jha, Q. Ahsan, J. Ferdous, Effect of mode of addition of disintegrants on dissolution of model drug from wet granulation tablets, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **2**, 84 (2011).
 15. A.F. Marais, M. Song, M. Melgardt, Effect of compression force, humidity and disintegrant concentration on the disintegration and dissolution of directly compressed furosemide tablets using croscarmellose sodium as disintegrant, *Tropical J. Pharm. Res.*, **2**, 125 (2003).
 16. S.A. Chaudhary, A.B. Chaudharya, T.A. Mehta, Excipients updates for orally disintegrating dosage forms, *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, **1**, 103 (2010).
 17. E.M. Rudnic, J.L. Kanig, C.T. Rhodes, The effect of molecular structure on the function of sodium starch glycolate in wet granulated systems, *Drug. Dev. & Ind. Pharm.*, **9**, 303 (1983).
 18. S.B. Shirsand, S. Suresh, P.V. Swamy, M.S. Para, D.M. Kumar, Formulation design of fast disintegrating tablets using disintegrants blends, *Indian J. Pharm. Sci.*, **72**, 130 (2010).

19. Y. Cohen, J.L. Lach, Factors affecting the effect of disintegrating agent, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 122 (1963).
20. A.K. Jain, A. Kakde, C.P. Jain, M.K. Meena, K. Gaur, Effect of combination of surfactant and super disintegrating agent on *in vitro* disintegration and dissolution release profile of medroxyprogesterone acetate tablet, *Int. J. Pharm. Clin. Res.*, **2**, 36 (2010).
21. N. Zhao, L.L. Augsburger, The Influence of swelling capacity of superdisintegrants in different pH media on the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets, *AAPS PharmSciTech*, **6**, 120 (2005).
22. N.A. Peppas, Energetics of tablet disintegration, *Int. J. Pharm.*, **51**, 77 (1989).
23. R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn, "Handbook of pharmaceutical excipients", American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2009.