

DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALENICA. FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Director: Prof. Dr. A. CEREZO GALAN

## DISPOSITIVO PARA LA DETERMINACION DEL VOLUMEN APARENTE

por

A. CEREZO GALAN e I. C. RODRIGUEZ GALAN

### RESUMEN

Desde el punto de vista tecnológico el volumen aparente y la porosidad de un polvo revisten un especial significado en la correcta dosificación en volumen de formas farmacéuticas, y desde las tasas de

Para la determinación del volumen aparente, se ha ideado un procedimiento de descenso volumétrico que cumple con las exigencias de las normas AFNOR y DIN. Se describe y aplica, con buen resultado, al estudio de polvos de diversos barbitúricos y con los valores obtenidos se calcula su porosidad.

### RESUME

Du point de vue technologique, le volume apparent et la porosité d'une poudre des formes pharmaceutiques et du biogalénique dans les taxes de dissolution et d'absorption.

Pour la détermination du volume apparent, on a conçu un procédé de baisse volumétrique qui soit en accord avec les exigences des normes AFNOR et DIN. On décrit et on applique, avec bon résultat à l'étude des poudres de divers barbituriques et avec les valeurs obtenues on calcule leur porosité.

## I. OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

El estudio de la porosidad de las sustancias pulverulentas repercute en muchos aspectos de interés tecnológico y biológico.

En efecto, la porosidad de un polvo depende del tipo de empaquetamiento de sus partículas, pero teniendo en cuenta que no constan de partículas de forma ni tamaño uniforme, es de suponer que éstas adopten cualquier disposición que se aparte de lo ideal. En la práctica, la mayor parte de los polvos tienen porosidades comprendidas entre 30 y 50 por ciento, sin embargo si presentan fluctuaciones acusadas de tamaño de partículas, las más pequeñas se sitúan en los espacios que dejan las mayores, obteniéndose valores de porosidad inferiores a 26 por ciento (valor teórico calculado para el empaquetamiento romboédrico de partículas perfectamente esféricas). De acuerdo con lo anterior el volumen ocupado por un determinado peso de polvo será variable y relacionado con la forma y tamaño de sus partículas, hecho que ha adquirido especial relieve en la dosificación de formas farmacéuticas por procedimientos volumétricos (llenadoras-dosificadoras de polvos, cápsulas o comprimidos), elección correcta de los receptáculos (cápsulas amiláceas y gelatinosas), evolución de la porosidad de polvos y granulados a comprimidos por efecto de la compactación y compresión, en íntima conexión con los parámetros de disponibilidad farmacéutica, etc.

El estudio de la porosidad entraña el conocimiento de una serie de conceptos intimamente relacionados, cuales son: densidad verdadera y volumen verdadero, volumen específico granular o volumen aparente, y volumen total, por lo que antes de entrar a fondo en el tema de nuestra investigación se hace necesario llegar al conocimiento de aquellos (1).

Si se coloca en una probeta graduada un polvo y se mide el volumen que ocupa, el valor encontrado se le denomina como *volumen total* (bulk volume) o para efectos de formulación  $V_b$ . Si el polvo no es poroso, es decir, si no tiene poros internos o espacios capilares, equivale a la suma del volumen verdadero de las partículas sólidas más el volumen de los espacios que hay entre ellas, o volumen de espacios interpartículas. A este último se llama volumen vacío. Si el polvo es poroso incluye

también el volumen correspondiente a los poros del interior de las partículas

El volumen específico granular o *volumen aparente* ( $V_g$ ) hace referencia al volumen verdadero de la partícula más el volumen de los poros intrapartículas.

Finalmente, hay que considerar el volumen específico del sólido o *volumen verdadero* ( $V_p$ ), que viene a reflejar el volumen real de la partícula.

La porosidad de un polvo ( $e$ ) viene definida por la razón del volumen vacío al volumen total del mismo. Como quiera que el volumen vacío viene dado por la ecuación:

$$v = V_b - V_p$$

la porosidad vendrá dada por:

$$e = \frac{V_b - V_p}{V_b} = 1 - \frac{V_p}{V_b}$$

frecuentemente se expresa en tanto por ciento, o sea,  $e \times 100$ .

En el mercado internacional existen dispositivos que permiten el cálculo de los mencionados parámetros.

Con la finalidad de aprovechar al máximo las posibilidades de los equipos de trabajo, hemos modificado el aparato ERWEKA ZT-3 de disgregación-disolución de formas farmacéuticas sólidas, mediante el acoplamiento de un cabezal original que permite la determinación del volumen aparente por el procedimiento de descenso volumétrico ENGELSEMAN, según exigencias de las normas AFNOR T-30042 y DIN 53194 (2 y 3). Su descripción se hace en la parte experimental de este trabajo.

Dicho dispositivo se aplica con excelentes resultados, al estudio del volumen aparente y porosidad de polvos de varios barbituratos (sales sódicas de Amobarbital, Fenobarbital y Secobarbital), así como al estudio de dos formulaciones de cápsulas gelatinosas, en función de la tenuidad del producto y formas pseudopolimórficas.

## II. PARTE EXPERIMENTAL

### 1. METODOS DE ESTUDIO

#### 1.1. *Análisis granulométrico*

En primer lugar se someten los polvos a un análisis granulométrico para definir y cuantificar el tamaño y distribución de sus partículas, debido a la incidencia que la tenuidad de los productos supone sobre los mencionados parámetros.

La tenuidad se aprecia mediante análisis por tamizado. Se utiliza un sistema formado por ocho tamices CISA, que cumplen con las especificaciones de la F.E. IX, acoplados en cascada a un sistema vibrante ERWEKA tipo VT.

El procedimiento de ensayo fue como sigue: se colocan 200 gramos de la muestra en el tamiz de luz de malla más ancha del juego de tamices; se somete el conjunto a movimiento vibratorio a velocidad tres del pie universal ERWEKA KV-1, durante 15 minutos, estando durante la operación los tamices totalmente cubiertos a fin de que los polvos de menor tenuidad no pasen al ambiente (4); transcurrido el tiempo reseñado, se recogen los rechazos de cada tamiz y pesan obteniéndose el tanto por ciento que representan.

Para determinar el tamaño medio aritmético de las partículas que componen cada fracción se considera la media aritmética de las luces del tamiz que permite el paso y del que las retiene.

Los resultados experimentales —como posteriormente veremos— se tabulan y representan gráficamente para su posterior interpretación.

#### 1.2. *Volumen aparente y porosidad*

Para el cálculo del volumen total se han colocado 100 gramos del polvo en cuestión en una probeta, procediéndose a la medición de su volumen.

En la determinación del volumen aparente se ha utilizado, como decíamos, el procedimiento de descenso volumétrico mediante un dispositivo modificado por nosotros para este fin. El aspecto general del aparato se presenta en las fotografías 1 a 3, y sus principales detalles en el esquema de la figura 1.

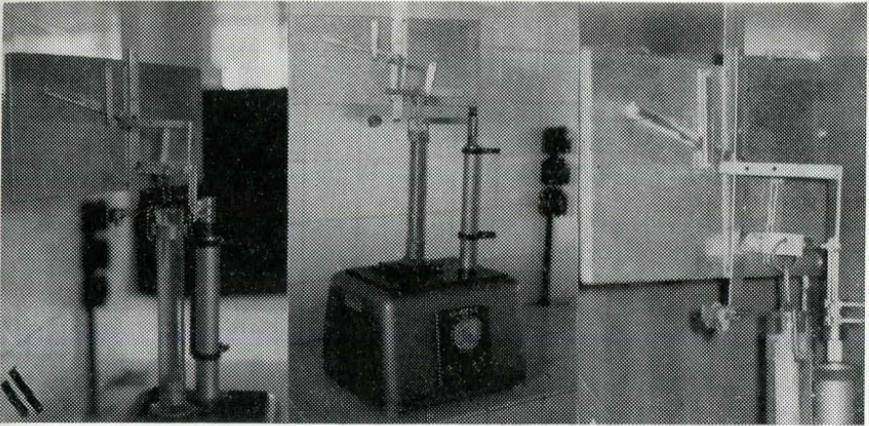


Foto 1

Foto 2

Foto 3

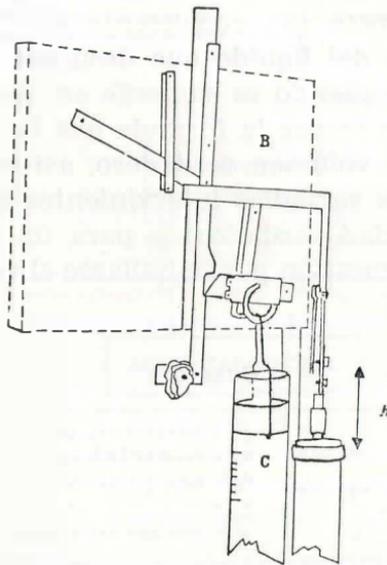


Figura 1

En esencia el aparato de digregación ERWEKA ZT-3 posee una excéntrica que comunica a un brazo (A) un movimiento ascendente-descendente. Pues bien, al brazo se le ha acoplado un dispositivo especialmente diseñado (B) que permite dejar caer de golpe una probeta de vidrio graduada (C) de 250 ml, de

manera que las repetidas caídas —cuyo número cifran las normas AFNOR y DIN— fuesen desde 3 milímetros de altura.

En el interior de la probeta se colocan 100 gramos de polvo anotándose antes de comenzar la experiencia, la lectura del volumen ocupado. Posteriormente, se pone en funcionamiento el aparato que debe verificar 1.250 descensos, para lo que previamente se determinó el tiempo en el que el brazo efectúa este número de movimientos, pudiendo programarse así el tiempo límite de accionamiento mediante un cronómetro incorporado al dispositivo que automáticamente le detiene. Al cese del movimiento se lee de nuevo el volumen que ocupa el polvo en la probeta, que corresponde al volumen verdadero, una vez desalojado el aire interpartícula.

El volumen verdadero se calcula a través de la densidad verdadera (I, del cuadro n.º 1) mediante el procedimiento de desplazamiento por la técnica ordinaria del picnómetro descrito por CLAVERA y THOMAS (5), consistente en dividir el peso del cuerpo por el peso del líquido que desplaza, o sea, la pérdida de peso del cuerpo cuando se sumerge en un líquido adecuado. En dicho cuadro, se recoge la fórmula que ha sido aplicada (II) para el cálculo del volumen verdadero, así como el significado de cada una de las variables intervinientes en la misma, pues calculada la densidad verdadera y para un determinado peso de la sustancia en cuestión puede hallarse el volumen verdadero.

Cuadro 1

I	$\rho = \frac{W_s}{W_s + W_L - W} \cdot \rho_l$	$\rho$ = Densidad del sólido $W_s$ = Peso de la muestra $W_L$ = Peso del picnómetro + Peso del líquido $W$ = " " " " + " " " + Peso muestra $\rho_l$ = Densidad del líquido
II	$v_p = \frac{W}{\rho}$	$v_p$ = Volumen verdadero $W$ = Peso de la muestra $\rho$ = Densidad del sólido
III	$e_{intra} = \frac{v_g - v_p}{v_g}$	$v_g$ = Volumen aparente $v_p$ = Volumen verdadero
IV	$e_{inter} = \frac{v_b - v_g}{v_b}$	$v_b$ = Volumen total $v_g$ = Volumen aparente
V	$e_{total} = \frac{v_b - v_p}{v_b}$	$v_b$ = Volumen total $v_p$ = Volumen verdadero

Con todo, puede procederse a la obtención de los distintos tipos de porosidad: interpartícula, interespacial y total.

La primera, o sea, la porosidad intrapartícula puede obtenerse como se indica en la fórmula (III), a partir del volumen aparente y del volumen verdadero. La porosidad interespacial, a partir del volumen total y el volumen aparente según fórmula (IV). Finalmente, la porosidad total se calcula conociendo el volumen total y el verdadero, de acuerdo con la fórmula expuesta en quinto lugar.

Los resultados obtenidos, para todas las sustancias estudiadas, se reflejan más adelante en el correspondiente cuadro, estando la densidad verdadera representada por  $\rho$  y expresada en g/c.c., y los volúmenes y porosidades, expresados en c.c. y tanto por ciento, respectivamente.

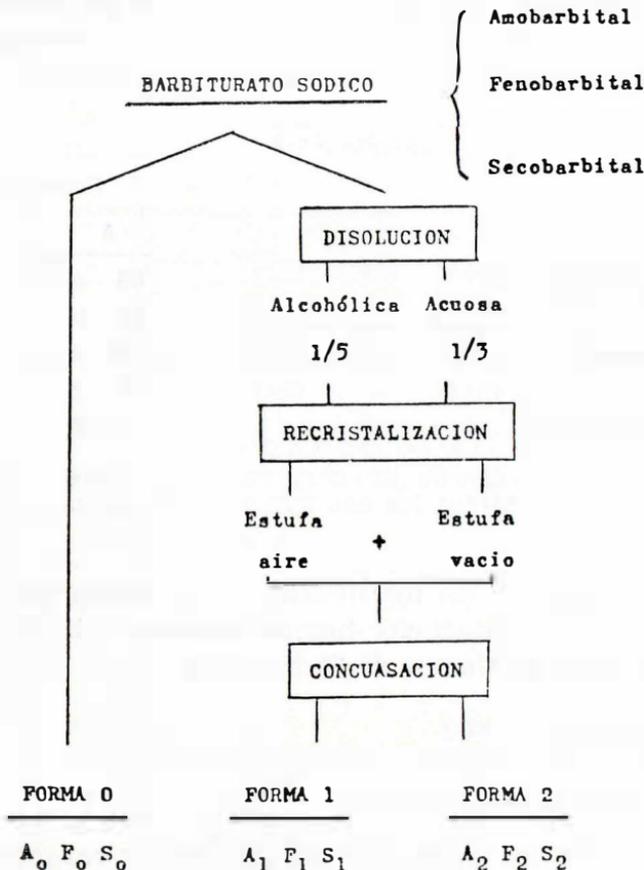


Figura 2

## 2. MATERIAL

Como base del estudio realizado se han utilizado polvos de tres barbituratos (sales sódicas de Amobarbital, Fenobarbital y Secobarbital) a los que denominamos *formas 0*. De acuerdo con el proceso que se esquematiza en la figura n.º 2, se obtienen las llamadas *formas 1 y 2*.

Estas últimas como pudo demostrarse en anteriores trabajos (6 y 7) presentan, en mezcla con masas criptocristalinas, verdaderos cristales de formas pseudopolimórficas (solvatos de alcohol o agua, respectivamente) que se identificaron mediante las técnicas más usuales para estos estudios: Estudio cristalográfico, I.R., rayos X, RMN, ATD y ATG.

Posteriormente con las mencionadas formas se elaboran sendas formulaciones, para cápsulas, de acuerdo con lo expuesto en el Cuadro n.º 2, con la finalidad de aplicar el dispositivo descrito al estudio de su volumen aparente y porosidad.

CUADRO N.º 2

Componentes	Formulación	
	A	B
Barbiturato sódico (*) ... ..	65 g	65 g
Lactosa ... ..	25 g	45 g
Almidón desecado ... ..	20 g	20 g
Talco ... ..	20 g	—
Estearato magnésico... ..	0,3 g	—
Aerosil 200 ... ..	—	0,7 g

(\*) Respetando las cantidades, fue una forma distinta en cada caso.

La elaboración de las formulaciones se realiza por simple homogeneización en mezclador-homogeneizador cilíndrico DOMENECH, durante un tiempo de 30 minutos.

## 3. RESULTADOS

### 3.1. Análisis granulométrico

El tamaño de las partículas es una de las características que definen el estado granular de un sólido.

Como decíamos, con objeto de cualificar los polvos de acuerdo con la distribución de su tamaño de partícula fueron sometidos a estudio granulométrico por tamizado, para lo cual las fracciones de rechazo recogidas en cada uno de los tamices, se pesan y expresan en tanto por ciento, pasándose a continuación a tabular los resultados en los cuadros 3 a 5.

La primera columna representa el número del tamiz, la segunda la luz de malla (expresada en mm), la tercera el tamaño medio aritmético de las correspondientes partículas, y finalmente en las columnas cuatro, cinco y seis los tantos por ciento por fracción o acumulativos.

CUADRO n.º 3  
ESTUDIO GRANULOMETRICO DEL AMOBARBITAL SODICO

Tamiz n.º	Luz (mm)	Ø medio	A <sub>0</sub>		A <sub>1</sub>		A <sub>2</sub>	
			%	%	%	%	%	%
8	8	—						
7	4	6						
6	2	3			0,206	100	0,220	100
5	1	1,5	0,109	100	14,109	99,78	17,170	99,74
4	0,8	0,9	1,380	99,91	10,844	85,67	13,020	82,57
3	0,4	0,6	55,370	98,53	23,764	74,83	22 620	69,55
2	0,2	0,3	3	43,16	20,065	51,07	17,460	46,93
1	0,15	0,175	6,510	7,57	9,826	31,01	11,820	29,93
—	—	0,075	1,060	—	21,184	—	17,650	—

CUADRO n.º 4  
ESTUDIO GRANULOMETRICO DEL FENOBARBITAL SODICO

Tamiz n.º	Luz (mm)	Ø medio	F <sub>0</sub>		F <sub>1</sub>		F <sub>2</sub>	
			%	%	%	%	%	%
8	8	—						
7	4	6						
6	2	3			0,250	100	0,100	100
5	1	1,5	0,110	100	18,741	99,73	16,360	99,88
4	0,8	0,9	38,650	99,85	12,771	80,98	14,880	83,52
3	0,4	0,6	40,670	61,20	22,264	68,21	22,310	68,64
2	0,2	0,3	19,030	20,53	17,813	45,95	18,150	46,33
1	0,15	0,175	1,400	1,50	21,127	28,14	27,020	28,18
—	—	0,075	0,100	—	7,018	—	1,160	—

CUADRO n.º 5  
ESTUDIO GRANULOMETRICO DEL SECOBARBITAL SODICO

Tamiz n.º	Luz (mm)	Ø medio	S <sub>0</sub>		S <sub>1</sub>		S <sub>2</sub>	
			%	%	%	%	%	%
8	8	—						
7	4	6						
6	2	3					0,110	100
5	1	1,5			21,380	100	14,440	99,92
4	0,8	0,9			11,900	78,62	12,780	85,48
3	0,4	0,6	4,590	100	22,500	66,72	25,670	72,70
2	0,2	0,3	28,990	95,44	20,110	44,22	18,350	47,03
1	0,15	0,175	46,670	66,45	21,130	24,11	10,430	28,68
—	—	0,075	19,780	—	2,980	—	18,250	—

Con estos valores se pueden hacer los diagramas diferencial y acumulado. En nuestro caso sólo se hicieron estos últimos, es decir, se representan gráficamente los diagramas acumulados por las indudables y conocidas ventajas que presentan frente a los otros. Las curvas sigmoideas que se obtienen sufren desplazamientos hacia la derecha o izquierda de acuerdo con la tenuidad, graficándose mejor el hecho acaecido en la pulverización.

En las figuras 3 a 5 se ofrecen las correspondientes representaciones gráficas. En abscisas, tamaño de partícula y en ordenadas porcentajes acumulativos.

De la observación de los cuadros y gráficas citadas, cabe destacar que el Secobarbital sódico comercial presenta una distribución más homogénea (prácticamente el 100 por ciento de sus partículas se presentan entre límites de 0,075 y 0,3 mm) con menores tamaños. Le sigue, aunque con mayores tamaños (gran profusión entre 0,3 y 0,6 mm) el Amobarbital comercial que presenta como polígono acumulativo de distribución de frecuencias, una curva claramente sesgada hacia la derecha; es de anotar que presentando el porcentaje mínimo (4,6 por ciento) para el tamaño medio 0,6 mm el Secobarbital sódico, el Amobarbital sódico presenta el máximo (55,4 por ciento). El Fenobarbital sódico comercial ofrece una distribución parecida al anterior, aunque prácticamente la totalidad de sus partículas se encuentren comprendidas entre límites de 0,3 a 0,9 mm, y su distribución no sea tan homogénea.

( 5 )

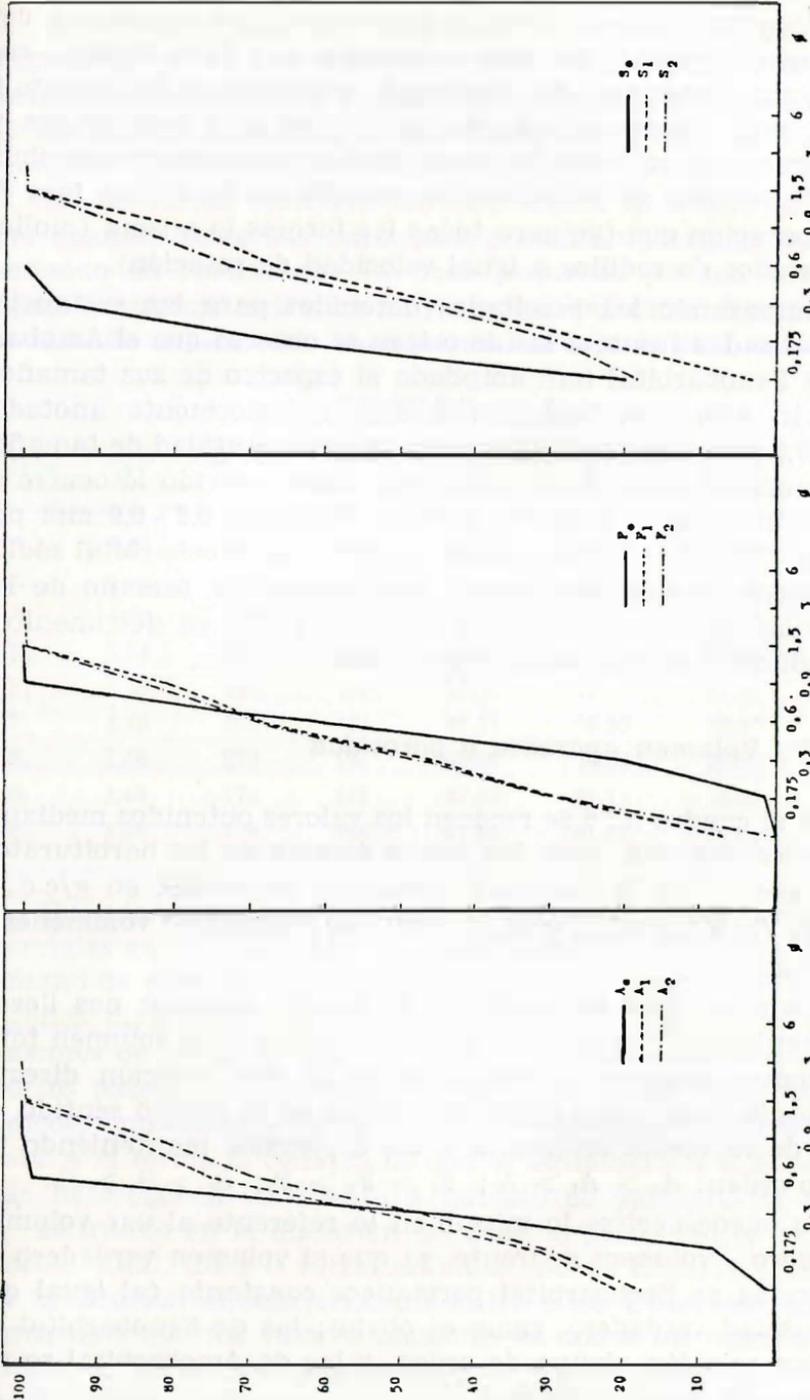


fig. 3

fig. 4

fig. 5

En lo referente al estudio granulométrico practicado con las formas derivadas por recristalización (1 y 2) se observa, con entera independencia del disolvente utilizado en la recristalización, una distribución de sus partículas más heterogénea y, muy semejante en todos los casos, hecho perfectamente atribuible a la técnica de pulverización seguida en la última fase de su preparación que fue para todas las formas la misma (molino concuasador de rodillos a igual velocidad de rotación).

Comparando los resultados obtenidos para las sustancias recristalizadas frente a las de origen se observa que el Amobarbital y Fenobarbital han ampliado el espectro de sus tamaños, es decir, sobre los tamaños medios anteriormente anotados (0,3 y 0,6 mm) aparecen partículas en gran cantidad de tamaños comprendidos entre 0,075 y 1,5 mm. Algo parecido le ocurre al Fenobarbital cuyos tamaños medios originales 0,3 - 0,9 mm pasan a 0,075 - 1,5 mm. En el caso concreto del Secobarbital sódico se observa la aparición de un incremento del tamaño de las partículas (aparecen tamaños de 0,6 - 1,5 mm en detrimento o por reducción de las de 0,175 y 0,3 mm).

### 3.2. *Volumen aparente y porosidad*

En el cuadro n.º 6 se recogen los valores obtenidos mediante la técnica descrita, para las nueve formas de los barbituratos, en el que:  $\rho$ , es la densidad verdadera expresada en g/c.c., y  $V_b$ ,  $V_g$ ,  $V_p$ ,  $e_{total}$ ,  $e_{inter}$ , y  $e_{intra}$ , son los respectivos volúmenes y porosidades.

Los resultados expuestos en el cuadro anterior nos llevan al comentario siguiente: los valores hallados para volumen total y volumen aparente muestran entre sí una relación directa, pues tanto unos como otros, aumentan en el mismo sentido, es decir, de la forma originaria a las derivadas, manteniendo un mismo orden:  $A_0 > A_1 > A_2$ ;  $F_0 > F_1 > F_2$ ;  $S_0 > S_2 > S_1$ .

No puede decirse lo mismo en lo referente al par volumen verdadero - volumen aparente, ya que el volumen verdadero de las formas de Secobarbital permanece constante (al igual que su densidad verdadera, como es obvio); las de Fenobarbital no guardan relación alguna de orden, y las de Amobarbital se relacionan en forma inversa.

El volumen aparente disminuye siempre desde las formas originarias a las recristalizadas. Este hecho demuestra que la forma de las partículas y, más aún, la heterogénea distribución de sus tamaños conlleva a una disminución del volumen aparente, lo cual es lógico, ya que un polvo compuesto por partículas de varios tamaños contiene menos aire interpartículas que cuando todas sus partículas presentan idéntica tenuidad, teniendo en cuenta que las más pequeñas pueden ocupar el espacio existente entre las mayores; en definitiva, fluctuaciones de tamaño determinan enpaquetamientos más compactos.

CUADRO n.º 6

Polvos	$\rho$	$V_b$	$V_g$	$V_p$	$e_{total}$	$e_{inter}$	$e_{intra}$
$A_0$	1,44	190	158	69,44	63,45	16,84	56,05
$A_1$	1,27	168	142	78,74	53,13	15,47	44,55
$A_2$	1,09	162	138	91,74	43,37	14,81	33,52
$F_0$	1,54	290	200	64,93	77,71	31,03	67,53
$F_1$	1,86	188	162	53,76	71,40	13,83	66,81
$F_2$	1,49	150	134	67,11	55,26	10,67	49,92
$S_0$	1,48	270	198	67,56	74,98	26,67	65,88
$S_1$	1,48	174	142	67,56	61,17	18,40	52,42
$S_2$	1,48	176	148	67,56	61,61	15,91	54,35

Cuando se estudia el volumen aparente de las formas comerciales entre sí se observa que aumenta con la reducción de tamaño de partícula y, como decíamos más arriba, con la heterogénea distribución de sus dimensiones. En efecto, los valores máximos de volumen aparente —muy próximos entre sí— 198 y 200 los poseen, respectivamente, el Secobarbital y Fenobarbital sódicos, y no debemos olvidar que el estudio granulométrico mostraba a la forma  $S_0$  como la de menor tenuidad y a la  $F_0$  como la más heterogénea en cuanto a tamaño de partícula se refiere.

Entrando en la discusión del aspecto porosidad en su triple faceta: total, inter o intrapartículas, puede llegarse a establecer la relación directa existente entre ellas. Obsérvese, sobre el particular, que los valores máximos en todos los casos se presentan en las formas originarias y disminuyen con las recristalizadas según la secuencia:  $0 > 1 > 2$ . Es por ello, que también

digamos que el sistema de cristalización y las fluctuaciones de tamaño de las partículas lleven a una disminución de los tipos de porosidad estudiados y, en particular, de la porosidad interpartículas por crearse empaquetamientos más compactos. Como decíamos al comienzo del trabajo, los valores de porosidad pueden ser inferiores a 26 por ciento cuando existan fluctuaciones de tamaño de partícula, hecho que se ha podido constatar por la disminución sufrida en la porosidad interpartículas de las formas  $F_0$  y  $S_0$  (31,03 y 26,67 por ciento) en relación a las recristalizadas (inferiores en todos los casos a 18,40 por ciento).

A tenor de los resultados obtenidos y después de los comentarios que anteceden, puede establecerse que el volumen total está en razón directa con la porosidad total y el volumen aparente con la porosidad interpartículas, y que todos se ven afectados, tanto por la forma cristalina como por la tenuidad y distribución de tamaños de las partículas que conforman los productos estudiados.

Las fórmulas a encapsular constituidas por el conjunto de sustancias en polvo que se exponían en páginas anteriores, se estudian por el mismo procedimiento y técnica, a fin de conocer el valor de su volumen aparente y porosidad interpartículas, pues como es sabido, la elección del tipo de cápsula depende de este valor.

Puesto que para una misma formulación de los componentes sólo se modifica el barbiturato, del estudio que emprendimos, podíamos llegar a establecer la influencia de la sustancia activa y en particular de su tamaño y formas cristalinas, sobre el conjunto de estos parámetros.

En el cuadro n.º 7 se exponen los valores de volumen total ( $V_b$ ), volumen aparente ( $V_g$ ) y porosidad interpartículas (e %), para cada una de las formulaciones descritas (A y B) en función de la sustancia activa.

Ha de reseñarse que el volumen aparente y la porosidad han sufrido una acusada evolución desde las sustancias activas empleadas a la mezcla realizada para encapsular, apreciándose en los valores sensibles fluctuaciones y variaciones, en lo referente al primer parámetro; en lo que respecta al segundo —porosidad— se observa una elevación que, en ambos casos, atribuimos a la influencia de las sustancias incorporadas como auxiliares de la formulación.

Cabe destacar la disminución de la porosidad desde las formulaciones que llevan los barbituratos originarios a las formas derivadas, ordenándose en todos los casos según la secuencia:  $0 > 1 > 2$ , lo que destaca una vez más —puesto que para cada formulación (A o B) sólo existe como variable la sustancia activa— la influencia de las modificaciones físicas sufridas por el producto en la recristalización sobre la porosidad, y la importancia de la incidencia del factor distribución de partículas.

CUADRO n.º 7

Sustancias	Formulación A			Formulación B		
	V <sub>b</sub>	V <sub>g</sub>	e %	V <sub>b</sub>	V <sub>g</sub>	e %
A <sub>0</sub>	199	155	22,11	190	141	25,78
A <sub>1</sub>	160	130	18,75	193	151	21,76
A <sub>2</sub>	139	114	17,90	135	108	20,00
F <sub>0</sub>	208	162	22,11	210	151	28,10
F <sub>1</sub>	163	135	17,17	245	197	19,60
F <sub>2</sub>	160	146	16,25	202	169	16,33
S <sub>0</sub>	146	117	19,86	230	183	20,43
S <sub>1</sub>	156	128	17,94	138	119	13,77
S <sub>2</sub>	154	127	17,53	149	135	9,39

Los valores para las formas derivadas, aún siendo mayores los de la forma 1, por lo general, son bastante similares. El hecho encuentra explicación, si se tiene en cuenta que en el estudio granulométrico se encontraron valores de tamaño de partícula y distribución muy semejantes.

En algunos casos los coadyuvantes de la formulación A aumentan los valores de porosidad respecto a los que tenían las sustancias en polvo y en otros —los menos— F<sub>0</sub> y S<sub>0</sub>, los disminuyen.

Finalmente podemos hacer otra observación, que puede estar en relación con una propiedad del Aesoril empleado. Se dice (8) que el Aerosil puede incrementar su volumen según el carácter de la sustancia a la que se incorpora. Hemos podido determinar con nuestro trabajo que la porosidad interpartícula

aumenta por efecto del Aerosil (fórmula B, frente a fórmula A) para todas las formas de Amobarbital y Fenobarbital sódicos, así como para la originaria de Secobarbital sódico (las únicas excepciones las constituirían, por tanto, las formas derivadas por recristalización de este último).

### III. CONCLUSIONES

- 1.— El estudio granulométrico de los barbituratos en su forma comercial muestra menores tamaños y distribución más homogénea, en el Secobarbital sódico, seguido del Amobarbital y Fenobarbital.
- 2.— Independientemente del disolvente usado y del producto de partida, se aprecia que las formas obtenidas por recristalización presentan granulometría semejante: sensible aumento de tamaños y heterogénea distribución de los mismos, lo que se atribuye al método de división empleado.
- 3.— Se describe un dispositivo original para el estudio del volumen aparente de sustancias pulverulentas. Los resultados obtenidos, de su aplicación al estudio de diversos barbituratos y formulaciones para cápsulas gelatinosas duras, permiten resaltar su utilidad.
- 4.— El volumen aparente disminuye siempre desde las formas originarias a las recristalizadas y por tanto con el aumento de tamaño de partícula y heterogénea distribución. Análogo comentario se extrae del estudio del volumen aparente de las formas comerciales.
- 5.— En todos los casos la porosidad total, inter e intrapartículas se relacionan de forma directa. Por disminuir desde las formas de origen a las recristalizadas, puede establecerse que el sistema de cristalización y las fluctuaciones en el tamaño de partícula influyen en la porosidad.
- 6.— Volumen total y volumen aparente guardan relación directa con porosidad total y porosidad interpartículas, respectivamente.
- 7.— La porosidad aumenta sensiblemente como consecuencia de los auxiliares tecnológicos empleados en las fórmulas estudiadas y en particular en presencia de Aerosil.

## IV. BIBLIOGRAFIA

- 1.— MARTIN, A. N. y cols.: "Physical Pharmacy". 2.<sup>a</sup> ed. Edit. Lea & Febiger, 1973, pág. 485.
- 2.— DUCHENE, D.: "Etudes des comprimés et de la physique de compression". Tesis Doctoral, Universidad Deste, Paris, 1970, pág. 74.
- 3.— NOGUEIRA, L. y CORREIA, A.: "Técnica Farmaceutica e Farmacia Galénica", Vol. 1, Edit. Fundação Galouste Gulbenkian, Lisboa, 1967, pág. 682.
- 4.— SANCHEZ MORCILLO, J. y col.: C.I.F., 3, 227 (1971).
- 5.— CLAVERA, J. M.<sup>a</sup> y THOMAS, J.: "Técnicas de las Medidas Físicas y Fisi-coquímicas", 5.<sup>a</sup> Ed., tomo I, Edit. Prieto, Granada, 1963, pág. 285.
- 6.— RODRIGUEZ-GALAN, I. y col.: C.I.F., 11 (3), 125 (1979).
- 7.— RODRIGUEZ-GALAN, I. y col.: C.I.F. 11 (4) 158 (1979).
- 8.— "Coloquio Productos Auxiliares para Formas Farmacéuticas Sólidas de Administración Oral", Barcelona, Abril 1969, Edit. Cátedra de Farmacia Galénica, 1969, pág. 113.