

# EFECTO DE LA HUMEDAD RESIDUAL Y DE LA FUERZA DE COMPRESIÓN SOBRE LA FORMACIÓN DE MATRICES DE POLIVINILACETATO EN TABLETAS DE TEOFILINA DE LIBERACIÓN CONTROLADA.

Mireily Pérez, Alberto Suzarte, Guillermo Jordán\*\*, Carlos Lariot\*, Randolph Villegas\*.

Departamento de Polímeros, Dirección de Química. Centro Nacional de Investigaciones Científicas.

\*Laboratorio de Microscopía Electrónica, Dirección de Química. Centro Nacional de Investigaciones Científicas.

\*\* Empresa Laboratorios Medsol

Recibido: 8 de octubre de 2002

Aceptado: 7 de diciembre de 2002

Palabras claves: Polivinilacetato, teofilina, humedad residual, fuerzas de compresión, polímeros.

Key words: Polyvinylacetate, theophyllin, residual moisture, compression forces, polymers.

**RESUMEN:** Se estudia el efecto que ejercen tanto la presencia de humedad en los granulados, como el efecto de diferentes fuerzas de compresión en la liberación de teofilina *in vitro* de tabletas de teofilina que contienen 90 % de teofilina, 9% de POVIAC y 1% de estearato de magnesio. Para ello, empleando granulados de distinta humedad residual se confeccionaron tabletas en prensa hidráulica y en máquina troqueladora con empleo de diferentes fuerzas de compresión. Se concluye que la presencia de un cierto nivel de humedad residual, así como el calentamiento progresivo de los troqueles en un número relativamente reducido de actos de compresión, condicionan el hecho de que la velocidad de liberación no dependa de la fuerza de compresión a partir de determinado valor de la misma. Ambos factores determinan que se forme una matriz polimérica más completa. Otro factor que afecta la velocidad de liberación es la presencia de aire ocluido en las tabletas, tanto más como mayor sea la fuerza de compresión aplicada.

**ABSTRACT:** The effect that exert the presence of humidity and the force of compression upon the *in vitro* rate of release of theophyllin from tablets which contain 90% of theophyllin, 9% of POVIAC and 1 % of magnesium stearate is studied. For this purpose were prepared tablets in a hydraulic press and using a tableting machine, from granulates with different content of residual moisture and using different compression forces. It is concluded that both, the presence of a certain level of residual moisture in the granulates and the progressive heating of the dies and punches after a not very high number of compressions, are factors that determine that the rate of release can become independent from the appliance of compression forces higher than a certain value. Both factors favor the formation of a more complete polymeric matrix in the tablet. Another factor that can affect the rate of release is the presence in the tablet of occluded air; the more the higher is the applied compression force.

## INTRODUCTION

El polivinilacetato de alta pureza y masa molecular entre 10000 y 40000

daltons (POVIAC), presenta propiedades favorables para formar matrices controladoras de la entrega de fármacos en tabletas. Estos polímeros en estado puro presentan temperaturas de transición vítrea ( $T_g$ ) relativamente bajas. La  $T_g$  del POVIAC es cercana a los  $39^\circ\text{C}$  e inferior a este valor si contiene muy pequeñas cantidades de solvente orgánico o agua, razón por la que se reportan valores de  $T_g$  de  $28\text{-}31^\circ\text{C}$ .<sup>1</sup> Este valor relativamente bajo de  $T_g$  facilita que durante el proceso de compresión, en el cual se genera calor, este polímero pueda alcanzar el estado plástico y fluyan con mayor o menor facilidad (en dependencia de la temperatura alcanzada) a través y ocupando los intersticios libres en el interior de la tableta y conformando una matriz continua. Esto puede suceder aún cuando el contenido de polímero sea muy minoritario en la tableta (por ej. 7-15 % de la masa total).

Según estudios previamente realizados,<sup>2,3</sup> la difusión de los principios activos a través de estas matrices hacia un medio acuoso externo esta sujeta al menos a tres procesos de ocurrencia necesarios; la difusión del penetrante hacia el interior de la matriz, la separación en fases y la difusión del soluto

hacia el medio externo.

Primeramente el agua difunde hacia el seno de la matriz. Al alcanzarse cierta concentración de agua (3.5 % a temperatura de 37 °C) en la fase mixta polímero-agua formada, esta se hace inestable y se separa en dos fases, una rica en polímero y la otra prácticamente constituida por agua. Este proceso se repite en la fase rica en polímero tomando agua del medio exterior y de las gotitas de agua inicialmente formadas. Como resultado de múltiples repeticiones del proceso el número de gotitas crece y la dimensión de las mismas decrece. Finalmente, las gotitas se tocan formando canales por los que puede difundir el compuesto ocluido en la matriz polimérica hacia el medio acuoso exterior.

Resulta pues evidente que la presencia de humedad o de restos de solvente en la matriz polimérica debe tener influencia sobre la liberación del fármaco ocluido, ya sea a causa del carácter plastificante de estas sustancias o debido al efecto que pueden producir sobre la cinética del proceso de control anteriormente descrito

El objetivo del presente trabajo es conocer la influencia que la humedad residual acuosa y la fuerza de compresión aplicada pueden ejercer sobre la formación de matrices de POVIAC en tabletas. Se emplea como modelo una formulación de teofilina de liberación controlada. Este estudio se realiza en tabletas obtenidas en prensa hidráulica o en máquina troqueladora con obtención de tabletas en número relativamente reducido.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Preparación de los granulados

1) Se preparó un primer granulado por vía húmeda convencional<sup>4</sup> (granulado A), que contenía como principio activo teofilina monohidratada, estearato de magnesio como lubricante y el PVAc (POVIAC) como matriz controladora de la liberación. Las proporciones usadas fueron:

- POVIAC (151g), 13% en peso.

- Teofilina monohidratada (1 000g), 86 % en peso.

- Estearato de magnesio, 1 % en peso.

Una solución del POVIAC en acetona (200 ml) se utilizó para humectar de forma gradual a la teofilina con mezclado intenso de la masa resultante para garantizar una distribución uniforme del polímero en toda la masa. El granulado se obtuvo al pasar primero la masa por un tamiz de 10 mesh y posteriormente secarla en estufa de vacío (1-2 mm Hg) a 90 °C. En este proceso de secado la teofilina pierde parte de su agua de hidratación. El granulado se dividió en dos partes, una se conservó seca, y la otra se expuso al ambiente durante varios días con el objetivo de absorber humedad ambiental. Es conocida la propiedad del polivinilacetato de absorber humedad ambiental. La humedad de los granulados se midió en un equipo Sartorius Thermocontrol YTC 01L de luz infrarroja. Al primer granulado obtenido según se ha descrito se le denominó "A seco" y al segundo "A húmedo". El granulado A seco presentó una humedad residual de 0.3% y el A húmedo 1.68%.

2) Se confeccionó otro granulado por vía húmeda convencional (granulado B), que presentó la siguiente composición: teofilina monohidratada (90%), estearato de magnesio (1%) y POVIAC ( 9 %). Este granulado fue secado en estufa de vacío tal como se describió anteriormente y se hizo que diferentes porciones del mismo absorbieran diferentes cantidades de humedad ambiental. Se obtuvieron diferentes muestras con humedades de 0.3, 1.2, 1.6, 4.4 y 6.5 % en peso.

Se realizó la evaluación tecnológica de los granulados obtenidos determinándose los siguientes parámetros:

Densidad de vertido (Dv), densidad de asentamiento (Da),<sup>4,5</sup> Índice de Carr (Ic) (%),<sup>4,6</sup> tiempo de vaciamiento, velocidad de flujo, ángulo de reposo, índice de Haussner,<sup>4,6</sup> calidad de flujo, densidad real<sup>7</sup> y granulometría.<sup>5,7</sup> La porosidad de los

granulados se puede calcular según la expresión planteada por Martín en 1970.<sup>5</sup>

$$e = (1 - \text{Dap} / \text{Dr}) 100$$

Donde:

e: Porosidad (%)

Dap: Densidad aparente (g/cm<sup>3</sup>)

Dr: Densidad real

### Obtención de las tabletas

De los granulados A seco y húmedo se pesaron cantidades cercanas a 500 mg de cada uno de ellos y se troquelaron en la prensa hidráulica (SPECAC) a diferentes presiones y durante 5 segundos, a una temperatura ambiental de 23°C. Diámetro del troquel 13 mm. De cada una de las presiones se obtuvieron tres muestras de tabletas (ver Tabla 3).

Con los granulados obtenidos a partir del granulado B (al incorporarle diferentes niveles de humedad) se elaboraron tabletas en la máquina troqueladora rotativa instrumentada de 8 estaciones RONCHI modelo AM 13/8. Se usó troquel 5/16 plano biselado ranurado (PBR) y diferentes fuerzas de compresión. La masa promedio de las tabletas fue 190mg.

### Estudio por microscopia electrónica de barrido (M.E.B.)

Se realizó un estudio por microscopia electrónica a las tabletas preparadas a partir de granulado A seco y húmedo. Para ello se utilizó el Microscopio Electrónico JSM T-330 de la firma JEOL. Las muestras se pegaron a los soportes de muestras, con cinta adhesiva doble pegamento, colocando las tabletas sobre su cara plana para que presentaran al rayo electrónico de excitación la superficie del comprimido que estuvo en contacto con el troquel, o sobre su superficie circular para que se pudiera observar la superficie de ruptura que queda al fracturar las tabletas. Las muestras fueron cubiertas con una capa de oro de 40 nm en el equipo JEOL JFC-1100 usando la técnica de espolvoreado catódico.<sup>10</sup>

**Ensayos de disolución.**

Los ensayos de disolución *in vitro* se efectuaron en equipo Pharma Test II, según la técnica descrita en la USP XXII, utilizando el método de paletas a una velocidad de 100 rpm. Como medio de disolución se usó agua destilada a 37°C(± 1°C). Se tomaron muestras de 0.3 ml cada 1 hora durante 8 horas. La cuantificación de las mismas se realizó en un espectrofotómetro UV usando cubetas de cuarzo de 1 cm de paso de luz y a una longitud de onda de 273 nm.

Para la evaluación e interpretación de los datos de disolución se utilizó la ecuación usada por Peppas para el análisis de los mecanismos de liberación de sistemas de liberación controlada hinchables y no hinchables.<sup>8,9</sup>

$$\frac{Mt}{M\infty} = K \cdot t^n \quad (1)$$

Donde Mt: es la cantidad de droga disuelta en un tiempo t; M∞ es la cantidad total de droga disuelta; K, n son constantes y t es el tiempo. Esta expresión (generalmente lineal para

valores de Mt/M∞ < 0.6 ) permite obtener, con el valor del exponente (n) criterios sobre el modelo cinético de liberación de la droga y con el valor de la constante K, se logra comparar las velocidades de liberación de diferentes formulaciones con independencia del orden cinético en que estas ocurren.

Para la comparación entre los perfiles de liberación *in vitro* y la discriminación de diferencias significativas entre ellos se utilizó un enfoque modelo-independiente, a partir de los criterios de diferenciación (F1) y similitud (F2) establecidos por Moore y Flanner<sup>12</sup> en 1996. Para los cálculos se emplearon las siguientes expresiones:

$$F_1 = \left\{ \sum_{t=1}^n |R - T| / \left[ \sum_{t=1}^n R \right] \right\} * 100$$

$$F_2 = 50 * \log \left\{ \left[ 1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R - T)^2 \right]^{0.5} * 100 \right\}$$

Donde n es el número de puntos de muestreo, Rt es el porcentaje de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de referencia, Tt es el porcentaje de disolución en cada punto de muestreo

para la formulación de prueba.

Los valores de F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub> fueron siempre calculados a partir de los perfiles promedio de 3 a 6 réplicas y se consideran como indicadores de diferencias significativas entre los perfiles los valores de F<sub>1</sub> > 15 % y de F<sub>2</sub> < 50.

**RESULTADOS Y DISCUSION**

**Caracterización de los granulados obtenidos**

Los granulados obtenidos presentaron buenas propiedades de flujo como se muestra en las Tablas 1 y 2, con valores excelentes de Índice de Carr,<sup>4,5</sup> menores de 15%, y valores menores de 1.25 para el Índice de Haussner<sup>4,6</sup>, que es su límite máximo. La velocidad de flujo en todos los casos estuvo por encima de 7 g/cm<sup>2</sup>seg, que es el valor límite inferior permitido, y la calidad del flujo fue continua. Los valores para el ángulo de reposo se encuentran dentro del rango adecuado de 25°-45°. <sup>11</sup>

**Tabla 1.** Caracterización tecnológica del granulado A, seco y húmedo.

| Parámetros                                    | Granulado húmedo (1.68 % de humedad) | Granulado seco (0.3 % de humedad) |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Densidad de vertido (g/cm <sup>3</sup> )      | 0.47                                 | 0.51                              |
| Densidad de asentamiento (g/cm <sup>3</sup> ) | 0.49                                 | 0.58                              |
| Índice de Carr (%)                            | 4                                    | 12                                |
| Velocidad de flujo (g/cm <sup>2</sup> seg)    | 8.09                                 | 9.44                              |
| Tiempo de vaciamiento (seg)                   | 7                                    | 6                                 |
| Ángulo de reposo (grado)                      | 28                                   | 34.2                              |
| Índice de Haussner                            | 1.02                                 | 1.13                              |
| Calidad del flujo                             | Continuo                             | Continuo                          |

**Tabla 2.** Caracterización tecnológica de los granulados B con diferentes humedades.

| Humedad (% en peso)                           | 0.3 %    | 1.2%     | 1.6%     | 4.4%     | 6.5%     |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|
| Densidad de vertido(g/cm <sup>3</sup> )       | 0.51     | 0.47     | 0.47     | 0.48     | 0.45     |
| Densidad de asentamiento (g/cm <sup>3</sup> ) | 0.58     | 0.49     | 0.49     | 0.49     | 0.5      |
| Índice de carr (%)                            | 12       | 4        | 4        | 2        | 10       |
| Velocidad de flujo (g/cm <sup>2</sup> seg)    | 9.44     | 8.09     | 8.09     | 8.09     | 7.55     |
| Tiempo de vaciamiento (seg)                   | 6        | 6.5      | 7        | 7        | 7.5      |
| Ángulo de reposo (grados)                     | 34.2     | 28.5     | 28.49    | 28       | 30.5     |
| Índice de Hausnner                            | 1.13     | 1.04     | 1.04     | 1.02     | 1.11     |
| Calidad de flujo                              | Continuo | Continuo | Continuo | Continuo | Continuo |
| Granulometría (Dm en μm)                      | -        | >517.8   | >518.8   | >523     | >483     |

**Estudio del efecto de la fuerza de compresión y la humedad en las tabletas obtenidas de granulados A en prensa hidráulica**

En la tabla 3 se reflejan los valores de masa y altura de las tabletas obtenidas a partir de los

granulados A, húmedo y seco, en prensa hidráulica a diferentes fuerzas de compresión.

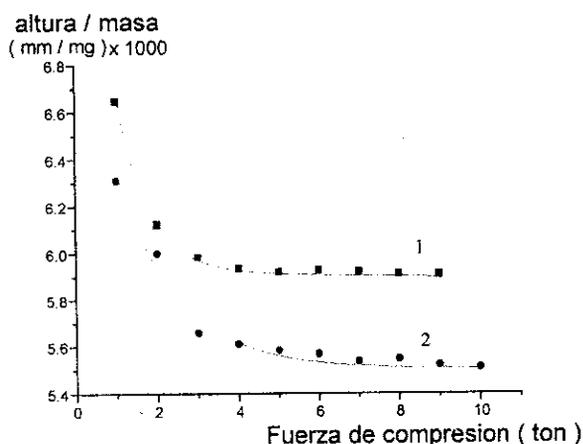
**Tabla 3.** Caracterización de las tabletas confeccionadas en prensa hidráulica a partir de granulados A secos y húmedos. Media y desviación standard (sd) de tres muestras.

| Fuerzas compresión (tons) | Presión ejercida (ton/cm <sup>2</sup> ) | Granulado A húmedo |                     |                                 | Granulado A seco  |                     |                                 |
|---------------------------|---|--------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------------------|
|                           |   | Masa (m) (mg± sd)  | Altura (h) (mm± sd) | h/m (mm/mg) (x10 <sup>3</sup> ) | Masa (m) (mg± sd) | Altura (h) (mm± sd) | h/m (mm/mg) (x10 <sup>3</sup> ) |
| 1 (9.8 KN)                | 0.753                                   | 498±2              | 3.31±0.04           | 6.646                           | 497.6±0.4         | 3.14±0.02           | 6.310                           |
| 2 (19.69KN)               | 1.506                                   | 498.1±1.1          | 3.05±0.01           | 6.124                           | 496.7±0.2         | 2.98±0.01           | 5.999                           |
| 3 (29.42 KN)              | 2.260                                   | 498.5±0.7          | 2.983±0.005         | 5.984                           | 496.6±1.3         | 2.81±0.01           | 5.658                           |
| 4 (39.23 KN)              | 3.013                                   | 497.5±1.1          | 2.953±0.005         | 5.936                           | 497.3±0.6         | 2.79±0              | 5.610                           |
| 5 (49 KN)                 | 3.766                                   | 497.5±0.9          | 2.946±0.005         | 5.922                           | 497.9±0.9         | 2.78±0.01           | 5.583                           |
| 6 (58.8 KN)               | 4.520                                   | 497.5±0.6          | 2.95±0.01           | 5.929                           | 497.4±1.3         | 2.77±0.01           | 5.569                           |
| 7 (68.6 KN)               | 5.273                                   | 498.2±1.0          | 2.95±0              | 5.921                           | 496.7±1.3         | 2.75±0.01           | 5.356                           |
| 8 (78.4 KN)               | 6.027                                   | 497.2±0.1          | 2.94±0              | 5.913                           | 495.8±0.8         | 2.75±0.01           | 5.546                           |
| 9 (88.2 KN)               | 6.780                                   | 496.8±1.5          | 2.936±0.01          | 5.909                           | 497.1±2.0         | 2.76±0.03           | 5.522                           |
| 10 (98.1 KN)              | 7.533                                   | 497.5±1.3          | 2.73±0.01           | 5.487                           | 493.7±2.5         | 2.72±0.01           | 5.509                           |

En la figura 1 se observa la variación de la altura con la fuerza de compresión aplicada para los granulados A seco y húmedo. Para la misma fuerza de compresión aplicada se observa que las tabletas

confeccionadas a partir del granulado seco presentaron una menor altura que las tabletas obtenidas del granulado húmedo. Esto pudo ser provocado por la diferencia en la porosidad de ambos

granulados. El seco presenta un valor de porosidad de 59.8 % mientras que el húmedo 66 %, lo que nos indica que para en el caso del granulado húmedo existe más aire dentro de los gránulos.



**Fig. 1.** Variación de la altura normalizada con la fuerza de compresión de las tabletas confeccionadas en prensa hidráulica con granulado A húmedo (curva 1) y granulado seco (curva 2).

En la Figura 2 se observa la liberación de teofilina (Mt/M $\infty$ ), a tres tiempos de realización del ensayo de liberación, de tabletas confeccionadas con el granulado A-seco obtenidas con diferentes fuerzas de compresión (1-10 Toneladas). Se determinó que la cantidad de teofilina liberada a

tiempos de 2 y 7 horas por tabletas troqueladas a fuerzas de compresión de 1 ton eran equivalentes a las cantidades liberadas a iguales tiempos por tabletas troqueladas a fuerzas de compresión de 10 ton. En la tabla 4 se muestran los resultados del test aplicado a esos efectos. Estos resultados demuestran que

para el granulado seco la liberación de teofilina no depende de forma ostensible de la fuerza de compresión en el rango estudiado, cuando la misma se aplica a temperaturas por debajo de la Tg como en este caso (23°C).

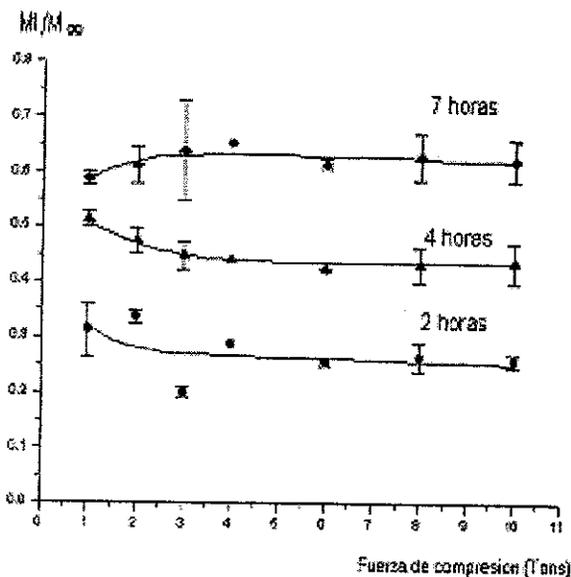


Fig. 2. Fracción de la teofilina disuelta a diferentes tiempos en experimentos triplicados de disolución de tabletas obtenidas de granulado A seco a diferentes fuerzas de compresión en prensa hidráulica.

En la Figura 3 se observa la liberación de teofilina ( $M_t/M_\infty$ ) a cuatro tiempos de realización del

ensayo de liberación de tabletas confeccionadas con el granulado A-húmedo obtenidas con diferentes

fuerzas de compresión (1-10 Toneladas).

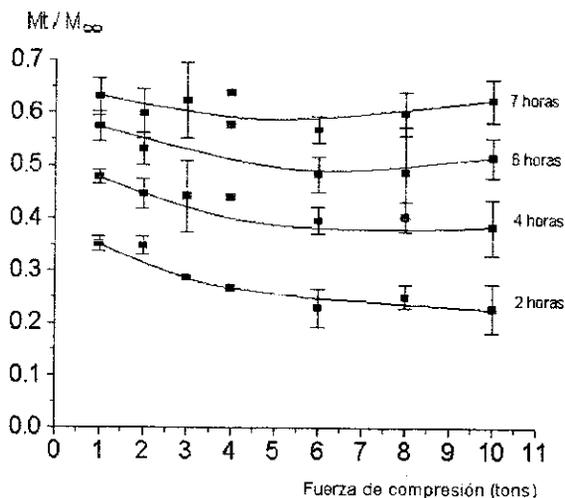


Fig. 3. Fracción de teofilina disuelta en diferentes tiempos en experimentos triplicados de disolución de tabletas obtenidas de granulado A húmedo a diferentes fuerzas de compresión en prensa hidráulica.

La aplicación del test de Student demostró que existen diferencias significativas (ver tabla 4) entre la cantidad de teofilina liberada de las tabletas troqueladas a fuerzas de compresión de 1 y 10 tons analizadas a las 2 horas de liberación, no existiendo por el contrario diferencias significativas entre las cantidades liberadas a las 7 horas por las tabletas confeccionadas

a fuerzas de compresión de 1 y 10 toneladas. Se puede concluir que para tabletas confeccionadas con granulados de una discreta humedad existe una dependencia de la velocidad de liberación que se observa claramente en los primeros tiempos de los ensayos de disolución. Esto debe estar relacionado al efecto plastificante del agua que permite una mejor

formación de la matriz a mayores compresiones. El hecho sorprendente de que las cantidades liberadas a las 7 horas sean prácticamente iguales para todas las tabletas que se discuten, solo parece tener explicación considerando el efecto que puede ejercer el aire ocluido en la matriz. Dada la relativa plasticidad del polímero húmedo, este puede conformar rápidamente

durante la compresión una matriz o sectores matriciales continuos en los que queda atrapado aire en cantidad y a una presión tanto más alta cuanto mayor sea la fuerza de compresión empleada. En la medida que el experimento de disolución avanza la

matriz se plastifica y ablanda progresivamente y el aire ocluido puede provocar rupturas de la matriz e incluso fisuras en las tabletas, mayores en aquellas tabletas obtenidas a mayor compresión. De esta forma la liberación del fármaco

se acelera al final del experimento de disolución, tanto más como mayor haya sido la fuerza de compresión que se aplicó en la confección de las tabletas.

**Tabla 4.** Resultados de la aplicación del método t de Student a los valores para 2, y 7 horas de liberación de las tabletas obtenidas con 1 y 10 tons de presión en prensa hidráulica.

| Tabletas                | Tiempo de liberación 2 horas |                   | Tiempo de liberación 7 horas |                   |
|-------------------------|------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
|                         | $t_{exp}$                    | $t_{tab(0.05;4)}$ | $t_{exp}$                    | $t_{tab(0.05;2)}$ |
| Tabl. Granulado A seco  | 1.85                         | 2.7               | 0.55                         | 4.3               |
| Tabl. Granulado A húm . | 7.26                         | 2.8               | 0.19                         | 2.8               |

En la tabla 5 se muestran los ajustes a la expresión (1) de las curvas de liberación de las tabletas obtenidas de los granulados A seco y húmedo a diferentes fuerzas de compresión. El valor de K equivale a la fracción de teofilina que se libera hasta la primera hora del ensayo y vale por tanto para comparar las velocidades iniciales de liberación. El valor de n refleja el tipo de difusión que pre-domina en la experiencia. Para geometrías

cilíndricas (tabletas):

-valores de  $n < 0.5$  denotan un mecanismo difusional acorde a las leyes de Fick.

-valores de  $0.5 < n < 0.89$  denotan un mecanismo de difusión controlado tanto por el crecimiento de la diferencia entre el contenido inicial de fármaco en la matriz y el contenido del mismo en cada momento de la liberación; así como, por la relajación de las moléculas de

la matriz por efecto de la plastificación e hinchamiento del polímero ocasionada por la difusión en la matriz del medio acuoso.

-valores de  $n > 0.89$  denota un mecanismo controlado fundamentalmente por la relajación de las moléculas del polímero, con una entrega cercana al modelo cinético de orden cero, o sea constante en el tiempo.

**Tabla 5.** Valores promedio de la constante (K) y del coeficiente (n) para experimentos triplicados de disolución de tabletas con los granulados A seco y A húmedo en máquina troqueladora a diferentes fuerzas de compresión.

| Fuerza de compresión (tons) | Tabletas de granulado A Húmedo |                     | Tabletas de granulado A Seco   |                     |
|-----------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|
|                             | K                              | n                   | K                              | N                   |
| 2                           | K=0.249<br>sd=0.009<br>r=0.996 | n= 0.434<br>sd=0.02 | K=0.214 sd=0.020<br>r=0.989    | n=0.538<br>sd=0.033 |
| 4                           | K=0.116<br>sd=0.045<br>r=0.983 | n=0.922<br>sd=0.075 | K=0.237<br>sd=0.008<br>r=0.998 | n=0.548<br>sd=0.014 |
| 8                           | K=0.159<br>sd=0.025<br>r=0.989 | n=0.650<br>sd=0.04  | K=0.162<br>sd=0.005<br>r=0.999 | n=0.709<br>sd=0.008 |
| 10                          | K=0.145<br>sd=0.026<br>r=0.989 | n=0.683<br>sd=0.043 | K=0.185<br>sd=0.019<br>r=0.992 | n=0.612<br>sd=0.03  |

Se observa en la tabla que los valores de K y n son prácticamente equivalentes para tabletas confeccionadas con granulado A seco a 2 y a 4 ton de fuerza de compresión. Para las tabletas confeccionadas con granulado seco al comparar los valores de K y n para fuerzas de compresión de 8 y 10 ton con los valores obtenidos para 2 y 4 ton, se observa una discreta disminución del valor de K y un aumento del valor de n. A mayores fuerzas de compresión tiene lugar evidentemente una mejor formación de la matriz, sin que quizás ésta llegue a ser continua, y un relajamiento progresivo de la matriz controladora y de su capacidad cohesiva (aumento de n). La salida progresiva del aire ocluido en los referidos segmentos matriciales y la ruptura de estos, puede tener también influencia en este comportamiento.

Por el contrario en el caso de las tabletas confeccionadas con el granulado A húmedo los valores de K y n de las tabletas obtenidas a 2 y 4 ton de fuerza de compresión difieren fuertemente entre sí lo que indica que se requiere una determinada fuerza de compresión relativamente baja para lograr una matriz polimérica más o menos con-

tinua. Las tabletas confeccionadas con 4 tons de fuerza de compresión presentan el menor valor de K y una relajación y/o ruptura progresiva de la matriz controladora ( $n=0.92$ ) sorprendentemente alta. A esta fuerza de compresión, el polímero plastificado por la humedad debe poder formar una matriz bastante continua (lo que condiciona una menor velocidad inicial de entrega). En fases posteriores de la liberación la matriz polimérica va relajándose y abriéndose progresivamente por efecto combinado de la difusión del agua hacia el interior del polímero y la separación en fases que se discute en la introducción, siendo acompañado este proceso por la salida del aire ocluido con ruptura de segmentos de la matriz debilitada en su capacidad cohesiva, razón del elevado valor de n.

Los valores de K para las tabletas "húmedas" obtenidas a 8 y 10 ton prácticamente no difieren significativamente entre sí ni del valor obtenido a 4 ton ( el valor de K en fin de cuentas representa el % de droga que se ha disuelto en la primera hora de la liberación). Al parecer en estas tabletas obtenidas a Mayores fuerzas de compresión, dada la posibilidad del hecho de

contener aire ocluido en la matriz a mayor presión, el proceso de ruptura de partes de la misma por salida del mencionado aire ocluido puede suceder con mayor incidencia desde las primeras fases de la liberación, o sea, cuando la capacidad cohesiva de la matriz no ha descendido a niveles comparables a los que se requiere para la ruptura de la misma en el caso de las tabletas hechas a 4 ton de compresión. Esto pudiera explicar los valores inferiores de n para las tabletas confeccionadas a 8 y 10 ton de fuerza de compresión en comparación con las que lo fueron a 4 ton.

Un estudio por microscopia electrónica de las tabletas obtenidas de los granulados A seco y húmedo en prensa hidráulica confirma la mejor formación de la matriz controladora en las tabletas obtenidas con el granulado A húmedo, según puede observarse en la figura 4. Se observa que la superficie de las tabletas obtenidas del granulado seco (Fig. 4b.) presenta un gran número de fisuras y oquedades mientras que en las tabletas del granulado húmedo no se presentan grietas tan marcadas (Fig. 4a.).

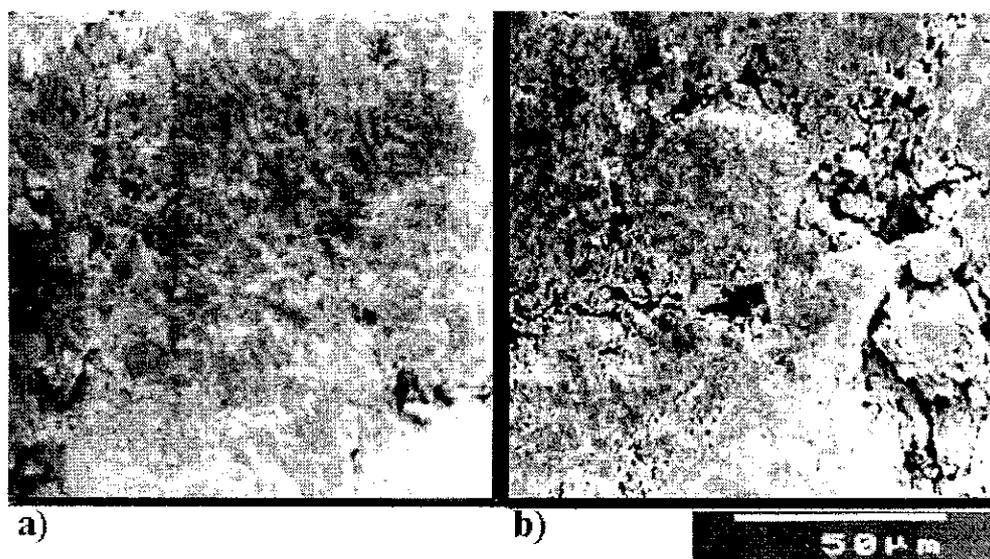


Fig. 4. Superficies planas de las tabletas confeccionadas: a) con granulado húmedo; b) con granulado seco.

El análisis por M.E.B. de las superficies de fractura de las tabletas elaboradas con el granulado seco (Fig. 5) no permite observar la presencia de formas cristalinas claras.

Al parecer la ruptura acontece indistintamente por zonas de la matriz polimérica y por los cristales del principio activo. También se puede ver que la superficie de rup-

tura es muy irregular y que presenta un gran número de oquedades. Esto también se puede observar en otro campo mostrado por la figura 6 a diferentes magnificaciones.

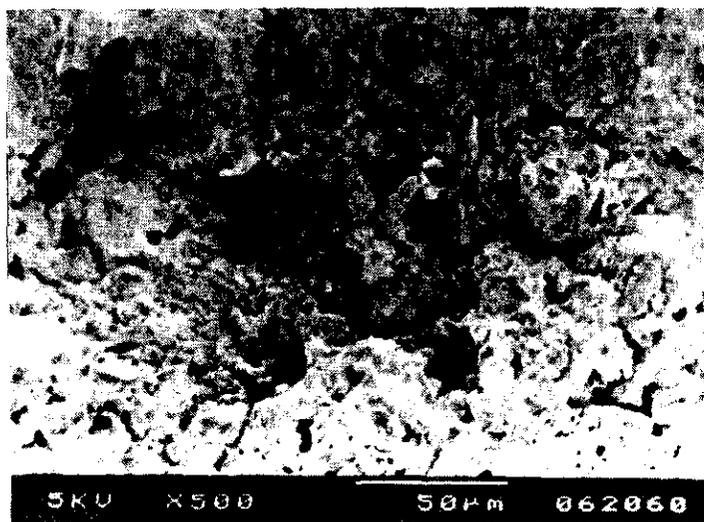


Fig. 5. Superficie de fractura de una tableta elaborada con granulado A seco. superficie muy irregular con muchas oquedades. El principio activo se ve parcialmente recubierto por el polímero.

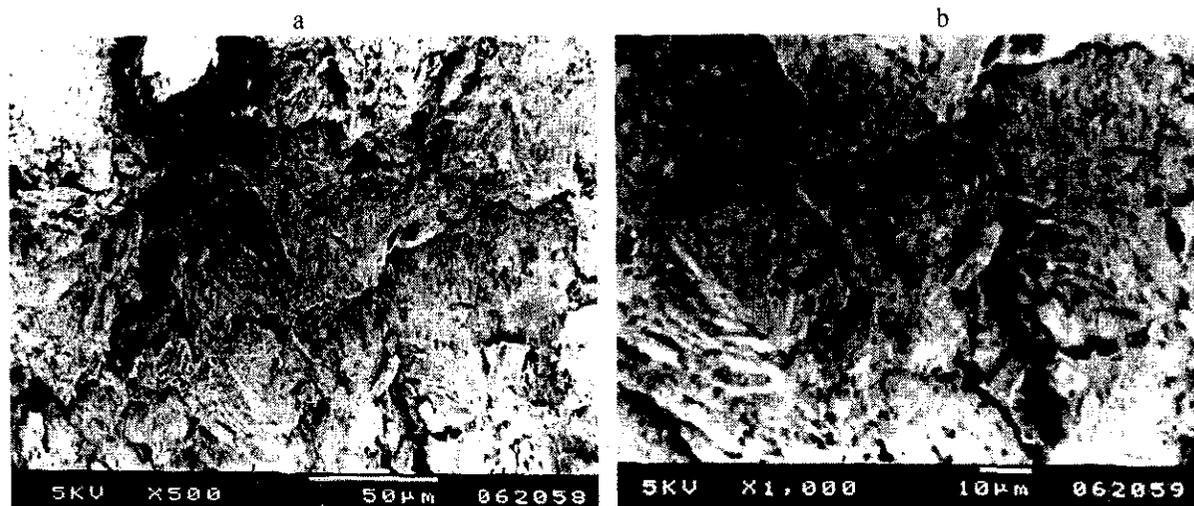


Fig. 6. Superficie de fractura de la tableta elaborada con el granulado A seco.

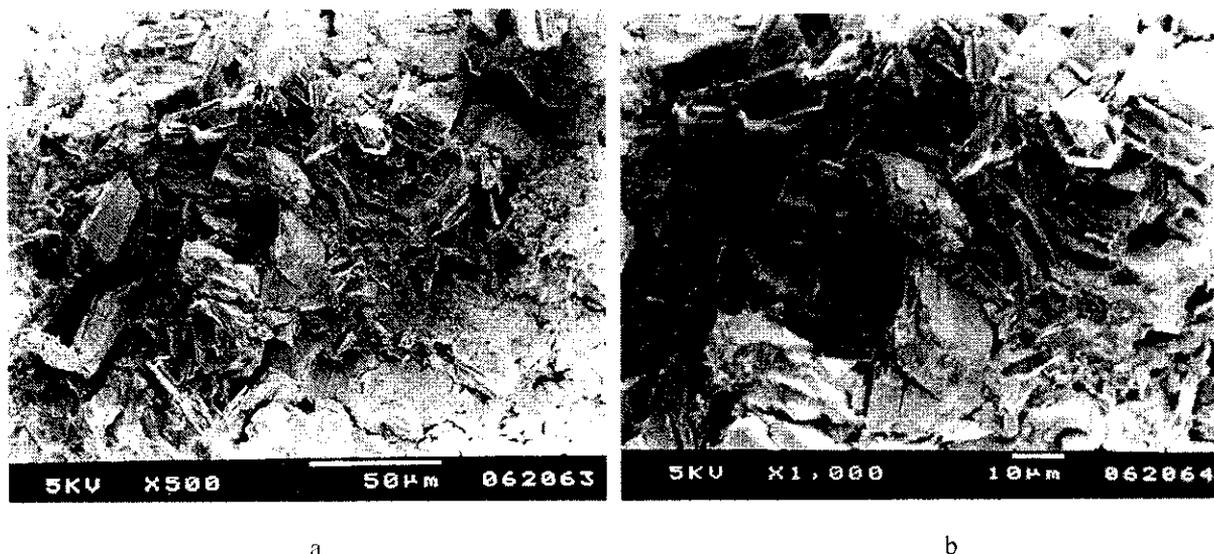
- a) Fractura irregular con oquedades donde aparece el principio activo parcialmente recubierto por el polímero.
- b) Imagen del mismo campo tomada a mayor aumento.

Las tabletas elaboradas con el granulado húmedo muestran una superficie de fractura muy diferente a la anterior. En esta superficie se observan claramente las formas de los cristales del principio activo. Esto indica que la ruptura se efectúa principalmente a través de la matriz polimérica, que como es sabido es amorfa, quedando intactos la

mayoría de los cristales de teofilina presentes en la superficie de ruptura. Esto se pone de manifiesto muy elocuentemente en las figuras 7a y b.

Concluyendo, los resultados expuestos indican que la velocidad de liberación esta influida por el nivel de humedad residual del polímero, por la magnitud de la fuerza de compresión (ambos fac-

tores determinan el grado de continuidad de la matriz controladora) así como también por el aire que queda ocluido en la matriz y la presión del mismo. Sobre este último factor influyen tanto la porosidad del granulado que se comprime como la fuerza de compresión ejercida.



**Fig 7.** Superficie de fractura de una tableta elaborada con el granulado húmedo  
 a) Facies de ruptura dejadas por la fractura a través de la matriz polimérica mostrando el contorno de los cristales de teofilina presentes en la zona de ruptura.  
 b) Imagen del mismo campo tomada a mayor aumento.

**Estudio del efecto de la fuerza de compresión y la humedad en las tabletas obtenidas en máquina troqueladora**

En la tabla 6 se ofrecen los parámetros que caracterizan las tabletas confeccionadas con granulado B con diferentes niveles de humedad. Se observa que para los granulados de humedades por

encima del 0.3 % se obtuvieron tabletas con las mayores durezas. Esto puede explicarse porque el agua presente actúa como plastificante provocando la disminución de la Tg del polímero lo que determina una mejor fluidez del polímero para llenar los intersticios libres en las tabletas cuando el material se calienta por efecto de la compresión y alcanza una tempe-

ratura por encima de la Tg del polímero. Por demás, el efecto plastificante de los residuos de humedad puede determinar que la Tg del polímero quede a nivel o ligeramente por debajo de la temperatura ambiental y las tabletas pueden presentar cierto carácter plástico por lo que en vez de romperse en el durómetro pueden sufrir deformaciones.

**Tabla 6.** Caracterización de las tabletas en máquina troqueladora (promedio de 10 determinaciones).

| Parámetros      | Formulaciones de diferentes humedades residuales |      |       |      |      |
|-----------------|--|------|-------|------|------|
|                 | 0.3 %  | 1.2% | 1.6%  | 4.4% | 6.5% |
| Masa (mg)       | 191  | 191  | 189.4 | 190  | 194  |
| Altura (mm)     | 3.03   | 3.02 | 2.93  | 3.03 | 3.03 |
| Dureza (kgf)    | 13   | >13  | >13   | >13  | >13  |
| Friabilidad (%) | 0.2  | 0.3  | 0.07  | 0.02 | 0.1  |

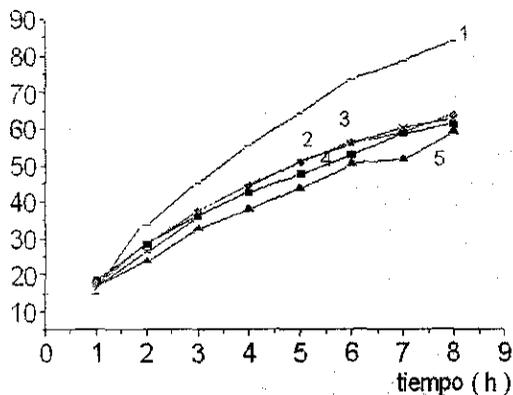
La presión máxima ejercida para la confección de las tabletas en máquina troqueladora (25 KN = 5.125 Ton cm<sup>2</sup>) fue menor de la máxima ejercida en la prensa hidráulica (ver tabla 3).

En las figuras 8 y 9 se observan los perfiles de liberación obtenidos

de las tabletas troqueladas a 2 y 10 KN de fuerza respectivamente a partir de granulados de diferentes humedades residuales. Para el caso de la figura 8 los resultados de los factores F1 y F2 muestran que solo el perfil de liberación de las tabletas confeccionadas con granulado 0.3 %

de humedad es diferente del resto (ver tabla 7). En la figura 9 (fuerza de compresión 10KN), se observa una mayor influencia en la velocidad de liberación de la teofilina de la humedad de los granulados de partida.

Mt / M inf . 100



Mt / M inf . 100

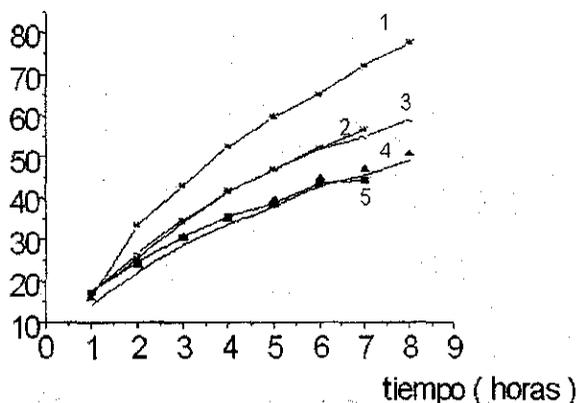


Fig. 8. Perfil promedio de liberación de teofilina de experimentos triplicados con tabletas confeccionadas a presión de compresión de 2 KN a partir de granulados con diferentes humedades residuales.

- Curva 1: humedad residual 0.3%
- Curva 2: humedad residual 1.2%
- Curva 3: humedad residual 1.6%
- Curva 4: humedad residual 4.4%
- Curva 5: humedad residual 6.5%

Fig. 9. Perfil promedio de liberación de teofilina de experimentos triplicados con tabletas confeccionadas a presión de compresión de 10 KN a partir de granulados con diferentes humedades residuales:

- Curva 1: humedad residual 0.3%
- Curva 2: humedad residual 1.2%
- Curva 3: humedad residual 1.6%
- Curva 4: humedad residual 4.4%
- Curva 5: humedad residual 6.5%

Tabla 7

| Humedad (%)         | Fuerza de compresión : 2 ton |      | Fuerza de compresión: 10 ton |      |
|---------------------|------------------------------|------|------------------------------|------|
|                     | F1                           | F2   | F1                           | F2   |
| 0.3                 | 35.9                         | 40.0 | 32.6                         | 43.2 |
| 1.2                 | 2.3                          | 90.3 | 1.6                          | 94.5 |
| 1.6 (curva de ref.) |                              |      | -                            | -    |
| 4.4                 | 3.8                          | 81.8 | 19.3                         | 47.9 |
| 6.5                 | 11.7                         | 62.0 | 18.6                         | 46.7 |

Por otra parte a partir de los resultados reflejados en las figuras 10 y 11 se puede concluir que para tabletas confeccionadas con granulados de muy baja humedad residual, ej. 0.3 %, la velocidad de entrega disminuye en la medida que aumenta la fuerza de compresión en todo el rango de fuerzas estudiado (2 a 25 KN), mientras que para

tabletas confeccionadas con granulados con una humedad residual algo mayor, por ejemplo 1.6%, la velocidad de entrega decrece cuando se aumenta la fuerza de compresión solo hasta cierto valor de esa fuerza y a partir de ese valor el aumento de la misma no produce efecto alguno. Esto último puede explicarse por la formación de una matriz continua a

partir de determinado valor de la fuerza de compresión. En la figura 11 se observa que para fuerzas de compresión entre 10 y 25 KN las velocidades de entrega son semejantes lo que se confirma por los resultados de la comparación de los perfiles de las figuras 10 y 11 que se muestra en la tabla 8.

Tabla 8

| Fuerza de compresión (KN) | Humedad : 0.3 % |      | Humedad: 1.6 % |      |
|---------------------------|-----------------|------|----------------|------|
|                           | F1              | F2   | F1             | F2   |
| 2                         | 36.6            | 31.7 | 26.1           | 41.6 |
| 5                         | 33.7            | 30.6 | 20.3           | 47.6 |
| 10 (curva de ref.)        | -               | -    | -              | -    |
| 25                        | 42.8            | 27.1 | 4.1            | 79.8 |

% Disuelto

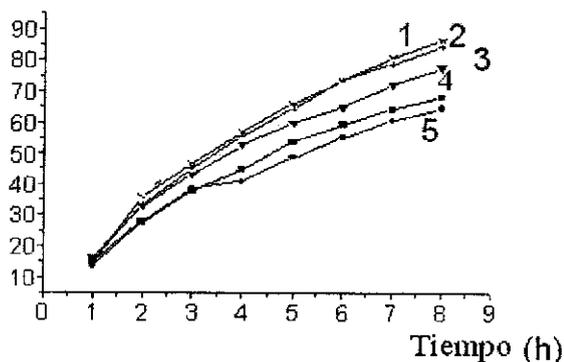


Fig 10. Perfil promedio de liberación de teofilina de experimentos triplicados con tabletas confeccionadas a diferentes fuerzas de compresión a partir de un granulado con 0.3 % de humedad residual.

- Curva 1: Fuerza de compresión = 2 KN
- Curva 2: Fuerza de compresión = 5 KN
- Curva 3: Fuerza de compresión = 10 KN
- Curva 4: Fuerza de compresión = 18 KN
- Curva 5: Fuerza de compresión = 25 KN

% Disuelto

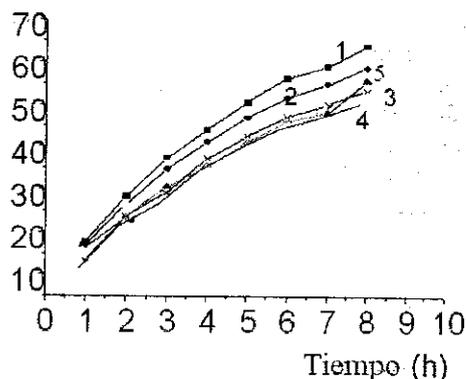


Fig 11. Perfil promedio de liberación de teofilina de experimentos triplicados con tabletas confeccionadas a diferentes fuerzas de compresión a partir de un granulado con 1.6 % de humedad residual.

- Curva 1: Fuerza de compresión = 2 KN
- Curva 2: Fuerza de compresión = 5 KN
- Curva 3: Fuerza de compresión = 10 KN
- Curva 4: Fuerza de compresión = 18 KN
- Curva 5: Fuerza de compresión = 25 KN

Si bien los resultados de la figura 11 son completamente lógicos a partir del hecho de que la humedad plastifica al polímero, los de la figura 10 están en contradicción con los obtenidos para tabletas confeccionadas a partir de granulado de 0.3% de humedad residual en prensa hidráulica (Fig. 2 ). Una explicación de la razón de la diferencia observada puede ser el hecho de que aún cuando el número de tabletas confeccionadas en máquina troqueladora fue pequeño (unas 1000 – 2000 aproximadamente) el calentamiento progresivo de los troqueles después de un número considerable de compresiones depende de la fuerza aplicada. El referido calentamiento ayuda a que el polímero fluya mejor por los intersticios libres de la masa que se comprime y forme una matriz más completa y disminuya la porosidad de la tableta, explicando esto la menor velocidad de entrega a mayores compresiones.

**CONCLUSIONES**

Las tabletas confeccionadas en prensa hidráulica con granulado seco

presentaron menor altura que las confeccionadas a igual fuerza de compresión con granulado húmedo. Puesto que el volumen que aporta la diferencia de humedad no se corresponde con la diferencia mencionada y puesto que la diferencia en porosidad de los granulados es considerable se concluye que es este factor, por vía de oclusión de aire en la tableta, lo que determina la diferencia observada

Las tabletas confeccionadas en prensa hidráulica con granulado seco a diferentes fuerzas de compresión presentaron igual velocidad de liberación, mientras que se observó dependencia de la fuerza de compresión en las tabletas confeccionadas con granulado húmedo acuoso, concluyéndose que el efecto plastificante de la humedad permite que se obtenga una matriz más continua.

En máquina troqueladora el calentamiento progresivo de los troqueles después de un número no muy elevado de compresiones constituye un factor favorable a la formación de una matriz continua. La magnitud de ese calentamiento

depende de la fuerza de compresión aplicada.

Para una humedad discreta del granulado se logra, a partir de determinada fuerza de compresión, la formación de matrices continuas. El aumento de la fuerza de compresión por sobre el valor referido no ocasiona cambios en el perfil de liberación.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Wiley J. Encyclopedia of Polymer Science and Technology, 618, 1971.
2. Suzarte A., et al. Int Appl PCT/CU99/00002, 1999.
3. Díaz E., Rodríguez V.J., Pérez M., Echeverría M. and Suzarte A. Difusión of water into poly-vinylacetate and into vinyl alcohol-vinylacetate copolymers. Journal of Sustained Release (In press)
4. Wells James I. Pharmaceutical Preformulation. The physico-chemical properties of drug substances, Ed. Ellis Horwood Limited, New York, 214, 1994.
5. Iraizoz Colarte A. et al. Conferencias de Tecnología

- Farmacéutica II. ENPES, Universidad de La Habana, 1990.
6. The United States Pharmacopoeia ( USP) 24, 278, 1913, 1965-1970, 2199, 2000.
7. Nosoviska, C.A., Borzunov E.E. and Sefivlin R. M. Producción de tabletas, Moscú, 136, 1969.
8. Ritger P.L, and Peppas N.A. *J Control Release*, 5, 23-36, 1987.
9. Ritger P.L, and Peppas N.A. *J Control Release*, 6, 37-42, 1987.
10. Goldstein J.I., Newbury D.E., Echlin P., Joy D.C., Fiori C. and Lifshin E. Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis. Plenum Press, New York, 1981.
11. Ezerkii, M. *Rev Quím Farmac*, 8, 98-114, 1977.
12. Moore J.W. and Flanner H.H. Mathematical Comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. *Pharm Tech*, 20, 64-74, 1996.



“R-tester” es un grupo radicado en el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CENIC) que le brinda servicios especializados en protección contra la corrosión con el fin de elevar la durabilidad, confiabilidad y tiempo de vida útil de todo tipo de materiales metálicos y no metálicos, recubrimientos protectores, equipos, accesorios y otros, que serán utilizados en instalaciones construidas en Cuba. Además de prestar asesoramiento técnico y dar certificación de calidad de los productos.

La fortaleza de “R-tester” es su personal altamente calificado y la experiencia acumulada durante más de 30 años de investigaciones y de estudios constantes para caracterizar el comportamiento corrosivo de materiales y diagnosticar su durabilidad en nuestras condiciones climáticas. Son los creadores del “*Mapa de la Agresividad Corrosiva de la Atmósfera de Cuba*”

“R-tester” oferta servicios especializados en:

- Evaluación y caracterización de la agresividad corrosiva de la atmósfera.
- Pronósticos del comportamiento corrosivo de materiales, instalaciones, piezas, artículos constructivos y otros.
- Ensayos acelerados en cámaras.
- Selección de materiales óptimos resistentes a la corrosión en el ambiente de Cuba.
- Asesoría técnica y consultoría especializada.
- Ensayos mediante técnicas electroquímicas de avanzada seguras y rápidas.
- Evaluación y certificación de materiales metálicos y polímeros.
- Evaluación de la calidad del aire para la obtención de licencia ambiental.

**En la realización de los servicios se utilizan normas y metodologías cubanas e internacionales así como procedimientos especiales desarrollados por el grupo.**

