

COMPACTACIÓN Y EFECTO DE LA HUMEDAD EN COMPRIMIDOS DE OXACEPROL

Cándida Gascó, Carmen Trives, Fernando Caro y Luis Alberto del Río

Sección de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad San Pablo CEU. 28668 Boadilla del Monte (Madrid).

Introducción

Las partículas sólidas de un comprimido se mantienen unidas por fuerzas físico-químicas entre las que destacan las fuerzas de la doble capa difusa, las fuerzas en los contactos, las fuerzas atractivas de Van der Waals y sobre todo las fuerzas moleculares que dan lugar a la tensión superficial.

Las fuerzas de tensión superficial causan la presión intergranular (presión capilar) que mantiene estable al comprimido cuando la humedad es muy baja. La humedad del aire próximo a las partículas disminuye a medida que el comprimido se deseca y la presión de vapor en el poro queda por debajo de la presión de vapor del grado de saturación. El aumento de la humedad ambiente supone el aumento de la tensión de vapor; y el comprimido se humedece absorbiendo la humedad desde el aire (higroscopicidad) y desplazando el agua desde unas partículas a otras (succión).

El volumen de poros de un comprimido viene dado por la fórmula:

$$V_p = V_T \left(1 - \frac{d}{d_s} \right)$$

donde,

V_p : volumen de poros

V_T : volumen total

δ : densidad del comprimido

δ_s : densidad real de las partículas

El volumen de poros está ocupado por aire, V_a , y por agua, V_w . El humedecimiento higroscópico desplaza el agua desde el aire al comprimido y presenta las siguientes consecuencias:

1ª El aumento de la presión del aire en los poros ocluidos

2ª La disminución de la presión intergranular al romperse las tensiones capilares causa de la disminución de las fuerzas de tensión llamadas "fuerzas capilares".

Objetivo

El objetivo de esta investigación consiste en determinar el efecto que tiene el humedecimiento sobre la ruptura de las tensiones capilares y el desmoronamiento de los comprimidos fabricados por compactación de una mezcla homogénea de Oxaceprool (40 %) como principio activo, fosfato cálcico dibásico dihidratado (58 %) como diluyente y estearato de magnesio (2 %) como lubricante.

Materiales y métodos

Materiales

Los materiales utilizados en la fabricación son los que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Materias primas de la formulación

Materia prima	Función	Cantidad comprimido (mg)	Fórmula porcentual (%)
Oxaceprol	Actividad anti-inflamatoria	200	40
Fosfato cálcico dibásico dihidratado	Diluyente	290	58
Estearato de magnesio	Lubrificante	10	2

Métodos

- Fabricación de los comprimidos

Los comprimidos se fabricaron por compresión directa con máquina rotatoria Kilian Prescott III tipo RUD con matricería de 9 mm y estampas del punzón superior e inferior convexos y anónimos. El ajuste de los parámetros de carga de la matriz y presión la de los punzones se realizó manualmente. La compresión fue automática, ajustándose la masa de los comprimidos a 500 mg.

- Densidad de los comprimidos

La densidad se determinó por picnometría. Los comprimidos fueron lacados para obtener el volumen total y la densidad aparente.

- Isotermas de adsorción

Las propiedades higroscópicas se determinaron colocando las muestras en recipientes tarados dentro de una batería de desecadores con soluciones saturadas de sales diferentes (1). Cada solución salina saturada proporciona al aire una humedad de equilibrio distinta (Tabla 2). Las muestras del producto sometido a estudio se introducen en los desecadores para obtener la

curva higroscópica. Después de una semana, cada muestra retirada del desecador, se pesa, se deseca en estufa a 105 °C durante 180 minutos y se calcula su humedad. El tiempo de desecación de 180 minutos fue previamente validado con muestras por triplicado hasta el peso constante.

Las soluciones salinas saturadas se consiguen poniendo en el interior del desecador sal abundante cubierta por 1 o 2 mm de agua. En este estudio se ha evitado utilizar sales inestables que podrían dar crecimiento microbiano (por ejemplo los nitritos). El desecador se mantiene dentro de una cámara climática en condiciones isotérmicas ya que la humedad relativa proporcionada por las soluciones salinas saturadas depende de la temperatura.

Tabla 2. Soluciones saturadas para la obtención de distintas humedades ambientales

Sales	Temperatura (°C)	Humedad relativa (%)
Acetato potásico	20	20
Acetato potásico	25	22,5
Cloruro cálcico	24,5	31
Carbonato potásico	24,5	43
Cloruro amónico	20	68,6

- Cinética de la adsorción de agua por los comprimidos

La cinética de la adsorción de agua a la superficie de las partículas integrantes de los comprimidos se determinó en un ambiente al 40 ± 2 % de humedad relativa evaluado con un termohigrómetro Testo 645. La cinética de la adsorción se determina por diferencia de peso en función del tiempo usando una balanza analítica Ohaus AS-200 y un cronómetro. La humedad total de la muestra se calcula por desecación a 105 ± 2 °C durante 180 minutos en una estufa

VACIOTERM 4000571. La dureza se determinó con un durómetro Pharma Test PTB 311.

Resultados y discusión

Los comprimidos dentro de la cámara en condiciones de humedad y temperatura controlada se desmoronaron al aumentar el contenido en agua desde el 2,0 % al 2,4 %.

Aplicando la ecuación de los gases perfectos:

$$\frac{P_1 \times V_1}{T_1} = \frac{P_2 \times V_2}{T_2}$$

Para $T_1 = T_2$; $P_2 = P_1 \times \left(\frac{V_1}{V_2} \right)$

$$? P(\%) = \frac{P_2 - P_1}{P_1} \times 100 = \left(\frac{V_1}{V_2} - 1 \right) \times 100$$

Los volúmenes V_1 y V_2 se obtienen descontando el volumen de agua, V_w , del volumen de poros, V_p , dado por la diferencia entre el volumen total, V_T , y el volumen de sólidos, V_s , como sigue:

$$V_p = V_T - V_s = \frac{m_s}{?} - \frac{m_s}{?_s}$$

Para $m_s = 100$ g; $\rho = 1,288$; $\rho_s = 1,931$ g cm⁻³ resulta $V_p = 25,85$ cm³. Con este valor se obtiene

la variación de volumen ocupado por aire ($V_2 - V_1$) cuando el volumen de agua se incrementa desde 2,0 hasta 2,4 cm³.

$$V_1 = V_p - V_w = V_p - 2,0 \text{ cm}^3$$

$$V_2 = V_p - V_w = V_p - 2,4 \text{ cm}^3$$

El aumento teórico de la presión a partir de las densidades descritas en la bibliografía(2) se estima en el valor ΔP (%) = 1,7 %. El valor experimental(3) de ΔP (%) = 2,1 % fue ligeramente mayor a causa de la existencia de poros ocluidos en las partículas. Este aumento de presión resultó ser suficiente para la aparición de fracturas y grietas por donde penetra el agua capaz de romper las tensiones capilares. La consecuencia fue el desmoronamiento de los comprimidos cuando la humedad alcanzó en valor del 2,4 %.

Bibliografía

1. Lide, R.D., 2001. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 82nd Edition. CRC Press Boca Raton, Florida.
2. Pharmaceutical excipients, 2000. Windows version 1.0 single user. American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, Washington DC.
3. Gascó, C., F. Caro, L.A. del Río, 2001. Entrapped air and water content as a function of water adsorption isotherms on N-acetyl-L-hydroxyprolyne pharmaceutical mixture, Barcelona.

Autor de contacto:

Cándida Gascó Guerrero

cgasco@ceu.es

Sección de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud.

Universidad San Pablo-CEU

Boadilla del Monte, Km. 5,300.

Boadilla del Monte, Madrid. España.

Tel.: 91 657 23 23