

ESTUDIO PRELIMINAR DE LA APTITUD A LA COMPRESIÓN DE UN NUEVO EXCIPIENTE MULTIFUNCIONAL

A. Viscasillas Clerch¹, F. Luque Enríquez¹, B. Artalejo Ortega², A. del Pozo Carrascosa¹

¹ Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona

² Laboratorios Novartis Farmacéutica SA.

Resumen

Se realizan estudios preliminares de compresibilidad de un nuevo prototipo de excipiente multifuncional para compresión directa (ref. G5). Se evalúa en concreto la aptitud para la vehiculación de dos trazadores, Hidroclorotiazida y Ranitidina HCl, de flujo deficitario y diferentes órdenes de dosificación (50 y 150mg) respectivamente.

Introducción

El empleo de excipientes multifuncionales (1), referenciados en la bibliografía anglosajona como "multipurpose" o "co-processed excipients" (2-4), la formulación de comprimidos, posibilita la aplicación, a nivel industrial, de procesos de compresión directa, con las ventajas que ello conlleva a nivel operativo y económico, en relación a procesos de compresión previa granulación (2,5-7). Dicho tipo de excipientes, adecuadamente seleccionados (cuali y cuantitativamente), deberán complementar aquellas características reológicas y/o de compresibilidad de los activos que deban incorporar en forma de comprimidos. Así mismo, el procesado a que sean sometidos los diferentes componentes del excipiente multifuncional deberán mejorar las propiedades farmacotécnicas de la correspondiente mezcla física.

En el presente trabajo se estudia la capacidad de compresión de un excipiente multifuncional de diseño propio eferente de un prototipo inicial G1 (8) Para ello se utilizan dos trazadores, Hidroclorotiazida (Ph. Eur.) y Ranitidina HCl (Ph. Eur.), que *a priori*, no presentan unas adecuadas

características reológicas y de compresibilidad. Los trazadores seleccionados presentan asimismo niveles de dosificación en comprimidos diferentes (50 y 150mg respectivamente).

Materiales y Métodos

Las materias primas utilizadas son Hidroclorotiazida (Roig Farma Lote nº: 0406182) y Ranitidina HCl (Roig Farma Lote nº: 0410200) en polvo como trazadores, Prototipo G5 (Lote nº: 000100/04) como excipiente multifuncional y Estearato de Magnesio (Acofarma Lote nº: 000766 R-4) como lubricante.

Con objeto de estudiar la aplicabilidad del Prototipo G5 a la mejora de la compresibilidad de activos con propiedades reológicas inadecuadas, (flujo deficiente), se preparan asociaciones trazador/excipiente multifuncional en distintas proporciones relativas.

Las mezclas objeto de estudio (mezcladora túrbula 15min. Trazador/Prototipo G5 y 2min. Trazador/Prototipo G5-Estearato de Magnesio) se exponen en la **Tabla 1**.

Tabla 1.

	HCTZ 40%	HCTZ 50%	HCTZ 60%
HCTZ*	80,0 g	100,0 g	120,0 g
G5	119,0 g	99,0 g	79,0 g
Est. Mg	1,0 g	1,0 g	1,0 g
	Rani. 40%	Rani. 50%	Rani. 60%
Rani.**	80,0 g	100,0 g	120,0 g
G5	119,0 g	99,0 g	79,0 g
Est. Mg	1,0 g	1,0 g	1,0 g

*Hidroclorotiazida; **Ranitidina HCl

Tabla 1. Mezclas elaboradas.

Se determinan las características reológicas, (ángulo de reposo, asentamiento velocidad de flujo y morfología por microscopia electrónica de barrido), de las mezclas, del Prototipo G5 y de los trazadores.

Con cada mezcla se elabora un lote de comprimidos, con un peso medio de 100,0 mg para la HCTZ y 300,0 mg para la Ranitidina HCl.

El peso de los comprimidos elaborados con cada uno de los trazadores se elige en base a la dosificación terapéutica más habitual de los mismos.

Se utiliza una máquina de comprimir excéntrica Emjuvi modelo mini GSM, instrumentada a nivel de punzón superior y inferior, y equipada con punzones y matriz de 7mm para los ensayos con HCTZ y de 10mm para los ensayos con Ranitidina HCl. En ambos casos se regula la fuerza de compresión a 10000N.

Se determinan, asimismo, los parámetros farmacotécnicos (uniformidad de peso, resistencia a la rotura, friabilidad y disgregación).

Resultados y Discusión

Los parámetros reológicos de la Hidrocloritazida y de la Ranitidina HCl, así como de las mezclas que las contienen se muestran respectivamente en las **Tabla 2 y 3**.

Tabla 2.

	Angulo Reposo	Vel. Desliz.	I.H.	I.C.C.
G5	26,64 ± 1,16 (4%)	38,12 g/s	1,25	20,18
40%	31,05 ± 2,07 (7%)	36,56 g/s	1,30	23,00
50%	34,53 ± 0,29 (1%)	22,49 g/s	1,29	22,68
60%	34,76 ± 1,23 (4%)	19,16 g/s	1,27	21,05
HCTZ	-	0 g/s	1,35	26,19

Tabla 2. Parámetros reológicos del Prototipo G5, de las mezclas con HCTZ, y de la HCTZ.

Se aprecia un incremento del ángulo de reposo al aumentar la proporción de HCTZ en la mezcla. Las diferentes asociaciones HCTZ/Prototipo presentan un comportamiento similar a nivel de I.H. y I.C.C.

Tabla 3.

	Angulo Reposo	Vel. Desliz.	I.H.	I.C.C.
G5	26,64 ± 1,16 (4%)	38,12 g/s	1,25	20,18
40%	33,30 ± 1,42 (4%)	11,71 g/s	1,29	22,45
50%	38,78 ± 1,34 (3%)	0 g/s	1,32	24,00
60%	39,66 ± 1,25 (3%)	0 g/s	1,31	23,71
Rani.	-	0 g/s	1,43	30,19

Tabla 3. Parámetros reológicos de las mezclas con Ranitidina, de la Ranitidina y del Prototipo G5.

La asociación HCTZ 40% presenta unos valores reológicos aceptables, mientras que las mezclas al 50% y 60% de Ranitidina son deficientes, lo que es concuerda con los datos obtenidos de la Ranitidina HCl.

Los resultados obtenidos en los diferentes ensayos trazador-prototipo muestran una mejora de los parámetros reológicos, respecto a cada uno de los trazadores considerado individualmente

En relación al ensayo de compresión únicamente resulta viable con las mezclas que proporcionan un llenado uniforme de la matriz: HCTZ 40%, HCTZ 50%, HCTZ 60%, Rani. 40% y Rani. 50%.

La transmisión en los ensayos realizados con ambos trazadores es siempre superior a 0,90.

Los parámetros farmacotécnicos de los comprimidos de HCTZ y Ranitidina HCl se exponen en las **Tablas 4 y 5**.

Tabla 4.

	Res.Rot.	Disgr.	Friab.	I.C.
40%	47,86 ± 1,97 N (4,1%)	41 seg.	0,294%	464,637
50%	36,14 ± 1,71 N (4,7%)	45 seg.	0,340%	397,100
60%	30,29 ± 1,57 N (5,2%)	48 seg.	0,428%	272,925

Tabla 4. Parámetros farmacotécnicos de los comprimidos de HCTZ.

A partir de los datos de la fuerza ejercida por el punzón superior y la resistencia a la rotura de los comprimidos obtenidos, se calcula el Índice de Cohesión (I.C.). Según se incrementa la proporción de la HCTZ en la mezcla disminuye el I.C. y la resistencia a la rotura.

Tabla 5

	Res.Rot.	Disgr.	Friab.	I.C.
40%	123,64 ± 7,08 (5,7%)	8 min. 06 seg.	0,316%	1144,813
50%	104,95 ± 5,80 (5,5%)	8 min. 34 seg.	0,521%	1018,933
60%	-	-	-	-

Tabla 5. Parámetros farmacotécnicos de los comprimidos de Ranitidina HCl.

El I.C. de las mezclas en las que es posible realizar el ensayo de compresión presenta valores muy similares, de lo que se puede extrapolar que en ambas asociaciones el incremento de proporción del prototipo desarrollado no supone una mejora en las características de compresibilidad de la Ranitidina HCl.

Todos los ensayos de friabilidad, uniformidad de masa y disgregación cumplen los requisitos en Farmacopea Europea.

Los resultados obtenidos en el ensayo de resistencia a la rotura y en el I.C. de las mezclas con Hidroclorotiazida presentan valores marcadamente inferiores a los obtenidos con Ranitidina HCl, lo que demuestra una menor aptitud a la compresión de la asociación Hidroclorotiazida/Prototipo G5.

Del estudio realizado se concluye que el Prototipo G5 desarrollado presenta una buena aptitud de compresión. Con ambos trazadores la asociación 50/50 permite la obtención de comprimidos farmacotécnicamente aceptables. En el caso de la HCTZ es posible la compresión de la mezcla Prototipo G5-HCTZ 40/60.

Bibliografía

1. Viscasillas A, Faulí C, Artalejo B, del Pozo A, Tecnol Farm, Enero/Febrero, 77 (1998)
2. Kenta G, Hisakazu S, Kazumi D, Yorinobu Y, Drug Dev Ind Pharm, 25(8), 869 (1999)
3. Schmidt PC, Reubensdórfner CJW, Drug Dev Ind Pharm, 20(18), 2899 (1994)
4. Reimerdes D, Aufmuth KP, Manuf Chem, 63, 21 (1992)
5. Shangraw RF, Demarest DA, Pharm Technol, Enero, 32 (1989)
6. Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1), Marcel Dekker, 195, 1989.
7. Torelló M., Viscasillas A., del Pozo A., Artalejo B., Cienc Tecnol Farm, 12(1),25 (2002)
8. Torelló M, Viscasillas A, Artalejo A, y del Pozo A. VI Congreso de la SEFIG, 55, Granada, 2003.

Autor de contacto:

Alfonso del Pozo Carrascosa

apozo@ub.edu

Facultad de Farmacia

Av. Joan XXIII s/n 08028

Barcelona

934024547

934021889