



Desarrollo de formulación de Captopril 25 mg. comprimidos

<https://dx.doi.org/10.35954/SM2005.27.1.2>

*Eq. Tte. 1° (QF) Ma. Gabriela Navarro
Sdo. 1ª Bach. Quím. Pablo Cabral*

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es el desarrollo de una formulación tecnológicamente viable de comprimidos de Captopril 25 mg cuya liberación sea comparable con la del innovador (Capoten®), utilizando como herramientas los perfiles de disolución in vitro. Se diseñaron dos formulaciones (F1 y F2) conteniendo dicho principio activo. En cada caso se evaluaron las características de las mezclas obtenidas como modo de determinar su viabilidad tecnológica, resultando F1 y F2 aptas para la compresión. Para ambas formulaciones los parámetros fisicoquímicos de los comprimidos, se encuentran dentro de las especificaciones de la normativa vigente. Fueron comparados los perfiles de disolución de F1 y F2 con los del innovador en tres medios de diferente pH, aplicando métodos modelo dependientes e independientes. Los perfiles de disolución in vitro de F2 son similares a los del innovador en los medios estudiados, por lo tanto F2 presenta una liberación in vitro comparable con Capoten®.

PALABRAS CLAVE: Captopril
Formulación
Tecnología
Disolución

SUMMARY

The objective of this paper is the development of a technologically feasible formule for 25mg. Captopril tablets, whose release shall be comparable to the innovative (Capoten®), by using in vitro dissolution profiles as tools. Two formules were designed (F1 and F2), each one containing the said active principle. In each case, the characteristics of the mixtures obtained were assessed, as a way to determine their technological feasibility and both, F1 and F2, were found fit for compression. For both formules the physico-chemical parameters of the tablets are found among the specifications of the regulations in force. The dissolution profiles of F1 and F2 were compared to those of the innovative agent in three media with different pH, by applying dependent and independent model methods. The F2 in vitro dissolution profiles are similar to those of the innovative agent in the studied media, therefore, F2 presented an in vitro release comparable to that of Capoten®.

KEY WORDS: Captopril
Formulation
Technology
Dissolution

1. INTRODUCCION

La misión del Laboratorio Farmacéutico de la D.N.S.FF.AA. es: ser una organización integrada a la actividad de la D.N.S.FF.AA., en especial al Hospital Central, actuando en coordinación con los diferentes Departamentos Médicos y Departamentos Químicos de dispensación de medicamentos, para establecer en forma eficaz y eficiente las necesidades de los usuarios.

En el marco de esa misión se realiza además de la optimización de los procesos producción, técnicas analíticas y estudios de estabilidad, siguiendo el modelo de mejora continua de la calidad y las buenas prácticas de manufactura (GMP), el desarrollo de nuevas formulaciones.

En la planificación de nuevas especialidades farmacéuticas a desarrollar por este Laboratorio, se encuentra el Captopril 25 mg, comprimidos, el cual forma parte del vademécum de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas con un consumo mensual aproximado de 550 unidades^(a). Este principio activo es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que produce la conversión de la angiotensina I en la angiotensina II. Actuando a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Neutraliza la ECA, por lo que desciende los niveles de angiotensina II, sustancia vasoconstrictora potente, que estimula la producción de aldosterona, contribuyendo a la retención de sodio y de líquido y a la pérdida de potasio. También produce aumento de las concentraciones de bradiquinina y de prostaglandina E2. Por su acción sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, ejerce acciones terapéuticas benéficas en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardiaca (1).

El desarrollo de nuevas formulaciones involucra la aplicación de principios biofarmacéuticos y tecnológicos con el objetivo de diseñar un sistema óptimo, seguro y eficaz de liberación de un principio activo desde una forma farmacéutica.

^(a) Dato extraído del sistema informatizado del Departamento de Droguería de la DNSFFAA.

Establecida la dosis del principio activo (p.a.) en función de su comportamiento farmacocinético y de su objetivo terapéutico se deben contemplar los siguientes aspectos:

a) Caracterización del p.a.: desde el punto de vista organoléptico (sabor, color, aroma), físico (aspecto, estructura cristalina o amorfa, granulometría, densidad aparente, solubilidad, higroscopicidad, punto de fusión etc.); farmacotécnico (reología, plasticidad o elasticidad, compresibilidad etc.), químico (estabilidad a la luz, aire, calor, humedad etc); incompatibilidades; farmacocinético (biodisponibilidad, vida media de eliminación, metabolitos activos, etc.), microbiológico (grado y tipo de contaminación microbiana).

b) La elección de los excipientes a utilizar está dada por su compatibilidad con el principio activo o entre los diferentes componentes entre sí. El estudio de posibles interacciones se lleva a cabo con mezclas binarias del principio activo y cada uno de los componentes en condiciones forzadas de luz, temperatura, humedad, medio ácido, alcalino u oxidante.

c) Tecnología de fabricación y elección del método de compresión.

La absorción del p.a. liberado desde un comprimido luego de su administración oral depende de su liberación desde la forma farmacéutica, de su velocidad de disolución en las condiciones fisiológicas y de su permeabilidad en el tracto gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica del proceso de disolución, la evaluación de la disolución in vitro del p.a. puede ser relevante para la predicción de la performance del fármaco in vivo.

Por otra parte los estudios de disolución in vitro para comprimidos de liberación convencional se utilizan como guía para el desarrollo de nuevas formulaciones e instrumentos de aseguramiento de la calidad para medir la uniformidad lote a lote (2).

Asimismo para el desarrollo de nuevas formulaciones de genéricos, la FDA propone para la gran mayoría de los fármacos la realización de estudios de

bioequivalencia in vivo entre la formulación en estudio y el innovador que es tomado como referencia (3).

El objetivo de este trabajo es diseñar una formulación tecnológicamente viable de Captopril 25 mg, cuya liberación in vitro sea comparable con la de la referencia (Capoten®) como modo de aproximación a la bioequivalencia. La herramienta utilizada para ello es la comparación de los perfiles de disolución in vitro mediante la aplicación de métodos modelo dependientes y modelo independientes.

2. MATERIAL Y METODOS

2.1 MATERIALES Y EQUIPOS

- Máquina de comprimir rotativa (Manesty D3B), con punzones de 6 mm planos.
- Mezcladora de cintas (Werner & Pfleiderer).
- Durómetro (Erwecka TBH 20)
- Equipo de disolución PROLABO Dissolutest 07 170.402 .
- Cromatógrafo de alta performance sistema que incluye bomba (Waters 600E), detector de arreglo de diodos (Waters 991)
- Espectrofotómetro UV-Visible (Spectronic 1201).
- Reactivos calidad analítica

Las materias primas cumplen con la calidad requerida para su empleo según USP 27 (4).

2.2 METODOS

2.2.1 Formulación y estudios de compatibilidad

Dadas las características físicas del principio activo, la dosis requerida y la disponibilidad de excipientes de buenas características de flujo y compresibilidad, (4,5,6) se elige la compresión directa como método de obtención de los comprimidos, diseñándose dos formulaciones compuestas de la siguiente forma:

FORMULA N°1 (F1): almidón pregelatinizado (diluyente apto para compresión directa, desintegrante), lactosa spray dried (diluyente apto para compresión directa), celulosa microcristalina tipo PH 102 (diluyente apto para compresión directa, desintegrante), estearato de magnesio (lubricante) y croscarmelosa sódica (superdesintegrante) (7).

FORMULA N°2 (F2): almidón pregelatinizado (diluyente apto para compresión directa, desintegrante), lactosa spray dried (diluyente apto para compresión directa), celulosa microcristalina tipo PH 102 (diluyente apto para compresión directa) y estearato de magnesio (lubricante).

Los estudios de compatibilidad entre el p.a. y los excipientes se llevaron a cabo realizando mezclas binarias de Captopril y cada uno de los excipientes seleccionados, sometiéndolas a 40 °C y 70 % de humedad durante 30 días, para determinar luego la presencia de productos de degradación mediante técnicas de cromatografía de alta performance (HPLC).

2.2.2 Obtención de los comprimidos y estudios realizados

En cada caso las mezclas obtenidas fueron caracterizadas desde el punto de vista tecnológico y fisicoquímico, determinándose los siguientes parámetros: ángulo de reposo, densidad aparente, densidad compactada, índice de compresibilidad, porosidad, contenido de humedad, índice de dureza-friabilidad, uniformidad de dosis (3,5,8).

A los comprimidos obtenidos en cada proceso se les determinaron las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas: dimensiones, dureza, friabilidad (3,6). Asimismo se les realizaron los correspondientes análisis fisicoquímicos: dosificación, uniformidad de contenido y porcentaje de disolución (4). Dichos controles son exigidos por la reglamentación vigente en nuestro país (USP 27).

2.2.3 Comparación de los perfiles de disolución

El ensayo de disolución fue llevado a cabo sobre 6 comprimidos, para cada formulación y la referencia, utilizando aparato 1 (4) (50 rpm), temperatura $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

La cuantificación del principio activo liberado en cada medio a 1, 2.5, 4, 5, 10 y 15 minutos se realizó por espectrofotometría UV a 205 nm, cuya técnica fue previamente validada.

Los perfiles de disolución de los comprimidos de cada formulación fueron comparados con el de la referencia en tres medios a pH 1 (ácido clorhídrico

0.1 N), pH 5.5 (agua destilada) y pH 7.4 (buffer fosfato) promediando los porcentajes de disolución obtenidos para cada tiempo.

La comparación de los perfiles de disolución fue realizada utilizando modelos independientes y dependientes de modo de poder evaluar la similitud in vitro de dichos perfiles entre la referencia y las fórmulas propuestas.

2.2.3.1 Aplicación de método modelo independiente

En este caso se utilizaron las aproximaciones de los factores de diferencia f_1 y similitud f_2 (9).

El factor de diferencia f_1 calcula el porcentaje diferencial entre las dos curvas a cada tiempo siendo una medida relativa del error entre dos curvas. Se calcula según la siguiente fórmula:

$$f_1 = \left\{ \frac{\left(\sum_1^n |R_t - T_t| \right)}{\sum_1^n (R_t)} \right\} * 100$$

El factor de f_2 , similitud, es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los errores, siendo una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre dos curvas.

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left(1 + \left(\frac{1}{n} \right) * \left(\sum_1^n (R_t - T_t)^2 \right) \right)^{-0.5} * 100 \right\}$$

Para asegurar similitud o equivalencia entre dos curvas los valores de f_1 deben ser menores a 15 (0 a 15) y los de f_2 mayores a 50 (50 a 100) (9).

2.2.3.2. Aplicación de método modelo dependiente

De los distintos modelos matemáticos descriptos para ajustar los perfiles de disolución fueron aplicados los siguientes: primer orden, Higuchi, raíz cúbica, Weibull y orden cero a los perfiles de las dos fórmulas propuestas y la referencia en los tres medios estudiados (10).

Una vez determinado el modelo de mejor ajuste se calculan los parámetros constante de disolución y velocidad máxima de disolución en todos los casos y se los compara estadísticamente aplicando un nivel de significación $\alpha = 0.05$.

3. RESULTADOS y DISCUSION

3.1 FORMULACION Y ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD

Los análisis de las mezclas binarias de p.a. y excipientes no demostraron presencia de productos de degradación que denotaran incompatibilidades entre el p.a. y los excipientes seleccionados aplicando técnicas de HPLC.

3.2 CARACTERIZACION TECNOLOGICA Y FISICOQUIMICA DE LAS MEZCLAS

En la tabla 1 se muestran los parámetros tecnológicos y fisicoquímicos determinados de las mezclas correspondientes a las formulaciones F1 y F2.

| Parámetros | Fórmula 1 | Fórmula 2 |
|--|-------------------|-------------------|
| Ángulo de reposo (°) | 26.0±0.5 | 25.0±0.5 |
| Densidad aparente (g/cm ³) | 0.43±0.02 | 0.43±0.02 |
| Densidad compactada (g/cm ³) | 0.57±0.02 | 0.58±0.02 |
| Índice compresibilidad (%) | 24±2 | 26±2 |
| Porosidad (%) | 27±2 | 26±2 |
| Humedad (%) | 3.5±0.1 | 3.7±0.1 |
| Uniformidad de dosis en el mezclado (%) | 101.8 RSD: 1.9 | 100.3 RSD: 1.2 |

TABLA 1
Parámetros tecnológicos
y fisicoquímicos de las mezclas

Los parámetros tecnológicos en las dos mezclas evalúan las características de flujo y compresibilidad de las mismas de modo de poder predecir si son adecuadas para la obtención de comprimidos en la máquina de comprimir. Se debe tener en cuenta que dicha obtención se realiza mediante el llenado de matrices, el cual se realiza por volumen y a alta velocidad, de modo que para asegurar la uniformidad

de llenado de dichas matrices, que asegura la uniformidad de peso y con ello la uniformidad de dosis (previa determinación de uniformidad de mezclado), es crítico el hecho de que la mezcla posea un flujo constante y uniforme. Asimismo debe poseer buenas características de compresibilidad que permitan el forjado del comprimido.

En ambos casos los valores obtenidos indican buen flujo y compresibilidad de los lechos de polvo.

La uniformidad de dosis en la mezcla permite corroborar el tiempo óptimo de mezclado asegurando una distribución homogénea del principio activo en la mezcla con lo que se logrará uniformidad de dosis en los comprimidos que constituyen la unidad posológica. Dicho parámetro se encuentra dentro de especificaciones para F1 y F2.

Caracterización tecnológica y fisicoquímica de los comprimidos

Las variables tecnológicas y fisicoquímicas determinadas para los comprimidos correspondientes a las dos formulaciones propuestas se describen en tabla 2.

| Parámetros | Fórmula 1 | Fórmula 2 |
|----------------------------|-------------------|------------------|
| Peso promedio (mg) | 110±5% | 109±5% |
| Altura (mm) | 3.18±0.01 | 3.16±0.01 |
| Diámetro (mm) | 6.11±0.01 | 6.11±0.01 |
| Friabilidad (%) | 0.46±0.10 | 0.66±0.10 |
| Dureza (kp) | 6±1 | 6±1 |
| Índice dureza-friabilidad | 13±5 | 9±3 |
| Dosificación (%) * | 94.6 | 93.2 |
| Uniformidad de contenido | 101.5 RSD: 2.1 | 98.8 RSD: 1.5 |
| Porcentaje de disolución * | 105 | 104 |

* Según USP XXVII

TABLA 2

Parámetros fisicoquímicos de los comprimidos

La determinación de dimensiones, dureza y friabilidad evalúan las características físicas de los comprimidos, la resistencia a la rotura y abrasión las cuales deben ser adecuadas para permitir su

posterior manipulación durante el fraccionamiento industrial y utilización por parte del paciente.

Las propiedades fisicomecánicas determinadas para los comprimidos obtenidos de las fórmulas F1 y F2 indican que en los dos casos se obtienen comprimidos de dimensiones similares, con buena resistencia mecánica tanto a la abrasión como a la ruptura.

La dosificación, uniformidad de contenido y porcentaje de disolución aseguran la presencia del p.a. en los valores declarados, su adecuada distribución en todo el lote y su porcentaje de disolución in vitro en el tiempo especificado (4).

Dichos parámetros además, de la friabilidad, se hallan dentro de especificaciones según la normativa vigente en nuestro país (USP 27), tanto para F1 como para F2.

3.3 COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCION

Los gráficos 1, 2 y 3 muestran los perfiles de disolución de F1, F2 y la referencia en los tres medios estudiados.

GRAFICO 1
Perfiles de disolución en medio pH 1 (n=6)

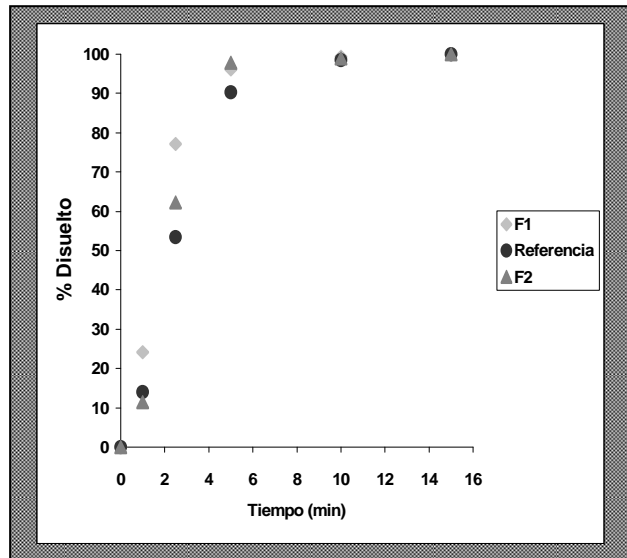


GRAFICO 2
Perfiles de disolución en medio pH 5.5 (n=6)

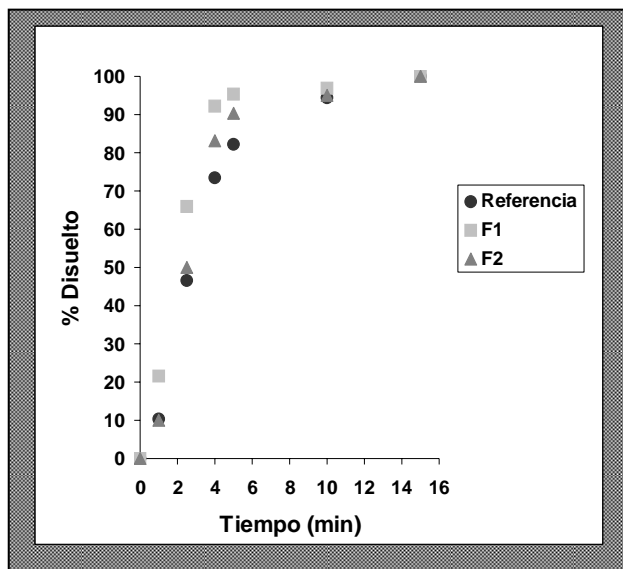
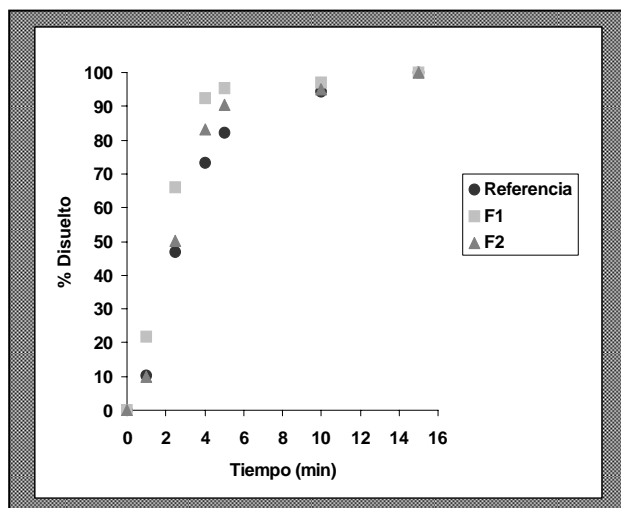


GRÁFICO 3
Perfiles de disolución en medio pH 7.4 (n=6)



En los anteriores gráficos se verifica, para los tres medios, una rápida disolución tanto de los comprimidos de referencia como de los correspondientes a las fórmulas propuestas.

Pasados 5 minutos el porcentaje de disolución in vitro es de aproximadamente 100% en todos los casos.

En los tres medios, durante los primeros minutos, los valores de los comprimidos de F2 están siempre más próximos a los de la referencia que los de F1.

3.3.1 Aplicación de método modelo independiente

En la tabla 3 se muestra la comparación de los perfiles de disolución en los distintos medios de los comprimidos de cada fórmula con la referencia mediante aplicación de los factores f_1 y f_2 .

| FORMULA | pH 1 | | pH 5.5 | | pH 7.4 | |
|---------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | f_1 | f_2 | f_1 | f_2 | f_1 | f_2 |
| 1 | 15.3 | 39.5 | 17.7 | 36.8 | 16 | 43.9 |
| 2 | 6.5 | 62.6 | 8.4 | 53.2 | 5.5 | 62.8 |

TABLA 3
Comparación de los perfiles de disolución mediante aplicación de modelo independiente, (n=6)

La comparación de los perfiles de disolución de F1 y F2 respecto a la referencia, aplicando método modelo independiente (tabla 3), indica que para F1 existen diferencias en dichos perfiles respecto al innovador en los tres medios estudiados en virtud de que los valores del factor f_1 son mayores a 15. Al evaluar el factor f_2 se confirma la falta de similaridad entre las curvas ya que los valores obtenidos son menores a 50 en todos los medios.

En el caso de los perfiles de los comprimidos F2 se puede afirmar que existe similaridad con la referencia aplicando el mismo modelo ya que los valores de f_1 son menores a 15 y los de f_2 mayores a 50 en los tres medios.

3.3.2 Aplicación de método modelo dependiente

El modelo matemático que mejor se ajustó a los perfiles de disolución de los comprimidos fue el de orden 1 para la referencia, F1 y F2 (9).

Aplicando dicho modelo se determinan las constantes de disolución y la velocidad máxima de disolución para los comprimidos de las dos formulaciones propuestas en cada medio, dichos resultados se muestran en las tablas 4, 5 y 6.

TABLA 4
Parámetros de disolución a pH 1
para cinética de orden 1 (n = 6)

| pH 1 | | | | |
|-------------------|---|------------------|--|-------------------------------|
| | K_{disol} (min^{-1}) | σ_{n-1Kd} | V_{max} (mg/min) | $\sigma_{n-1 v_{\text{max}}}$ |
| REFERENCIA | 0.36 | 0.03501 | 125.6 | 14.2543 |
| F1 | 0.56 | 0.03321 | 142.2 | 12.3241 |
| F2 | 0.35 | 0.03126 | 123.0 | 11.2120 |

Tabla 5
Parámetros de disolución pH 5.5
para cinética de orden 1 (n = 6)

| PH 5.5 | | | | |
|-------------------|---|------------------|--|-------------------------------|
| | K_{disol} (min^{-1}) | σ_{n-1Kd} | V_{max} (mg/min) | $\sigma_{n-1 v_{\text{max}}}$ |
| REFERENCIA | 0.25 | 0.03621 | 97.35 | 15.2131 |
| F1 | 0.50 | 0.03712 | 151.63 | 15.8124 |
| F2 | 0.31 | 0.03212 | 113.60 | 12.1121 |

TABLA 6
Parámetros de disolución a pH 7.4
para cinética de orden 1 (n = 6)

| PH 7.4 | | | | |
|-------------------|---|------------------|--|-------------------------------|
| | K_{disol} (min^{-1}) | σ_{n-1Kd} | V_{max} (mg/min) | $\sigma_{n-1 v_{\text{max}}}$ |
| REFERENCIA | 0.28 | 0.03012 | 105.84 | 8.0026 |
| F1 | 0.47 | 0.03216 | 146.88 | 12.5022 |
| F2 | 0.30 | 0.03111 | 111.12 | 10.2637 |

En estas tablas se observan los valores obtenidos de k de disolución y velocidad máxima de disolución para la referencia, F1 y F2 a pH 1, pH 5.5 y pH 7.4 respectivamente aplicando el modelo de primer orden.

La comparación^(b) de las constantes de disolución y velocidad máxima de disolución, para F2 y la

^(b) La comparación se realizó estadísticamente aplicando un nivel de significación, $\alpha=0.05$

referencia no muestran diferencias significativas en ninguno de los tres medios.

En el caso de los comprimidos de fórmula F1, dichos parámetros no son comparables estadísticamente con la referencia.

Ello es concordante con los resultados obtenidos aplicando un modelo independiente.

4. CONCLUSIONES

Las formulaciones F1 y F2 son tecnológicamente viables para la obtención de comprimidos de Captopril 25 mg que cumplen con las especificaciones de USP 27.

Según la reglamentación vigente con ambas formulaciones se obtienen comprimidos aptos para su aplicación terapéutica.

Los comprimidos obtenidos a partir de la formulación F2, presentan parámetros de liberación in vitro comparables a los de la referencia en todos los medios estudiados por lo que se los puede considerar equivalentes in vitro.

Por todo lo mencionado la fórmula F2 es la mejor alternativa para la producción de comprimidos de Captopril 25 mg en el Laboratorio Farmacéutico de la D.N.S.F.F.AA.

5. BIBLIOGRAFIA

- (1) FLOREZ J, "Farmacología Humana", 3ª ed., cap. 21, págs. 344 a 353. Masson multimedia.
- (2) BANKER G, RHODES C. "Drugs and the Pharmaceutical Sciences" Vol. 7 "Modern Pharmaceutics" Marcel Dekker inc., New York.
- (3) FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: "Waiver of In Vivo Bioavailability an Bioequivalence Studies for Immediate- Release Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System", Agosto 2000.

- (4) United States Pharmacopeia, USP 27, Inc. Rockville.
- (5) LIEBERMAN H, LACHMAN L. "Pharmaceutical Dosage Forms" vol II, cap. 5, págs. 185-262; Ed. Marcel Dekker, inc. New York 1981.
- (6) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", vols. I y II, 19ª Ed. 1995, Mack Printing Company, Pennsylvania.
- (7) KIBBE A, "Handbook of Pharmaceutical Excipients" 3rd Ed., American Pharmaceutical Association Washington, D.C., Pharmaceutical press, London 2000.
- (8) CAMPO M, PERDOMO I, IRAIZOZ A, RODRÍGUEZ M. Rev. Cubana Farm 2001;35(3):165-70.
- (9) FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), "Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms", agosto 1997.
- (10) GORDON A, MARIVAL B, Software "Biofarmacia Moderna", TSRL Inc. 2003, Universidad de Michigan.

AGRADECIMIENTOS

Cap. Q.F. Susana Pertuso Jefa del Dpto. IV, Laboratorio Farmacéutico de la D.N.S.FF.AA.

Q.F. Carolina Mendoza ex Jefa de Laboratorio de Desarrollo y Biofarmacia del Laboratorio Farmacéutico de la D.N.S.FF.AA.

Dr. Q.F. Eduardo Savio, Profesor Grado IV Cátedra de Radioquímica - UDELAR.

