

Aplicación de métodos modelo-dependiente y modelo-independiente en el desarrollo de una formulación de comprimidos de Captopril

Gabriela Navarro,¹ Pablo Cabral²

¹ Cátedra de Farmacotecnia, Facultad de Química, Universidad de la República, Laboratorio Farmacéutico D. N. S. FF. AA., 4876666 int. 1669, fax: 005982, Uruguay. Correo electrónico: gnavarro@fq.edu.uy

² CIN, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Laboratorio Farmacéutico D. N. S. FF. AA. Uruguay. Correo electrónico: pcabral@cin.edu.uy

Recibido para evaluación: agosto 27 de 2008.

Aceptado para publicación: diciembre 10 de 2008.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es desarrollar una formulación tecnológicamente viable de comprimidos de Captopril 25 mg cuya liberación sea comparable con la del innovador (Capoten®). Para ello se utilizaron como herramientas los perfiles de disolución *in vitro*. Se diseñaron dos formulaciones (F1 y F2) que contenían dicho ingrediente activo para ser procesadas por el método de compresión directa. 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 encontraron dentro de especificaciones. Se compararon 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 fueron similares a los del innovador en los medios estudiados; por tanto, F2 presentó una liberación *in vitro* comparable con Capoten®.

Palabras clave: Captopril, tecnología, perfil de disolución, modelos.

SUMMARY

Application of dependent and independent models for development of Captopril tablets

The aim of this work is the development of a technologically viable tablet formulation of Captopril 25 mg tablets with a comparable release with the original

(Capoten®). The used tools were *in vitro* dissolution profiles. Two formulations for direct compression (F1 and F2) containing the active ingredient were designed. The characteristics for both mixtures were studied and technological viability determined, resulting F1 and F2 suitable for compression. Both tablets formulations presented physicochemical parameters within specifications. Dissolution profiles of F1 and F2 were compared with the original's using three different pH, model-dependent and model-independent methods were applied for that. The *in vitro* dissolution profiles of F2 were similar to those of the innovator in the studied media, therefore F2 showed a comparable *in vitro* release with Capoten®.

Key words: Captopril, technology, dissolution profile, models.

INTRODUCCIÓN

Desarrollar nuevas formulaciones involucra aplicar principios biofarmacéuticos y tecnológicos con el objetivo de diseñar un sistema óptimo, seguro y eficaz de liberación de un ingrediente activo desde una forma farmacéutica.

Establecida la dosis del activo en función de su comportamiento farmacocinético y de su objetivo terapéutico, se deben prever los siguientes aspectos:

1. Caracterización del ingrediente activo: desde los puntos de vista organoléptico (sabor, color, aroma), físico (aspecto, estructura cristalina o amorfa, granulometría, densidad aparente, solubilidad, higroscopicidad, punto de fusión), farmacotécnico (reología, plasticidad o elasticidad, compresibilidad), químico (estabilidad a la luz, aire, calor, humedad), de incompatibilidades, farmacocinético (biodisponibilidad, vida media de eliminación, metabolitos activos) y microbiológico (grado y tipo de contaminación microbiana). La elección de los excipientes que se han de utilizar está dada por su compatibilidad con el ingrediente activo o entre los diferentes componentes entre sí. El estudio de posibles interacciones se lleva a cabo con mezclas binarias del activo y cada uno de los componentes en condiciones forzadas de luz, temperatura, humedad, medio ácido, alcalino u oxidante.
2. Tecnología de fabricación y elección del método de compresión. La absorción del fármaco liberado desde un comprimido con posterioridad a 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. A causa de la naturaleza crítica del proceso de disolución, evaluar la

disolución *in vitro* del activo puede ser relevante para predecir el desempeño del fármaco *in vivo*.

Ahora bien, los estudios de disolución *in vitro* para comprimidos de liberación convencional se utilizan como guía para desarrollar nuevas formulaciones e instrumentos de aseguramiento de la calidad para medir la uniformidad lote a lote (2).

Para desarrollar nuevas formulaciones de genéricos, la FDA propone para la gran mayoría de los fármacos llevar a cabo estudios de bioequivalencia *in vivo* entre la formulación en estudio y el innovador que se toma 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* aplicando métodos modelo-dependientes e independientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales y equipos

Máquina de comprimir rotativa (Manesty D3B), con punzones de 6 mm planos.

Mezcladora de cintas (Werner & Pfeiderer).

Durómetro (Erwecka TBH 20).

Equipo de disolución PROLABO Dissolutest 07 170.402.

Cromatógrafo de gran desempeño, 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 31 (4).

Métodos

Formulación y estudios de compatibilidad

Dadas las características físicas del principio activo, la dosis requerida y la disponibilidad de excipientes con buenas características de flujo y compresibilidad (4, 5, 6), se elige la compresión directa como método de obtención de los comprimidos y se dise-

ñan dos formulaciones cuyas composiciones difieren en la relación lactosa/celulosa microcristalina.

Las formulaciones propuestas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Composición por comprimido.

Materia prima	Fórmula 1 (F1) (mg)	Fórmula 2 (F2) (mg)
Captopril	25	25
Celulosa microcristalina tipo PH102	30	40
Lactosa spray dried	38	28
Almidón de maíz pregelatinizado	8	8
Dióxido de silicio coloidal	3	3
Croscarmelosa sódica	3	3
Estearato de magnesio	3	3

Los estudios de compatibilidad 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 excelente desempeño (HPLC, por sus siglas en inglés).

Obtención de los comprimidos y estudios realizados

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

A los comprimidos obtenidos en cada proceso se les determinaron las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas: dimensiones, dureza y friabilidad (3, 6). Así mismo, se les realizaron los correspondientes análisis fisicoquímicos: dosificación, uniformidad de contenido y porcentaje de disolución (4).

Comparación de los perfiles de disolución

El ensayo de disolución se llevó a cabo sobre seis comprimidos, para cada formulación y referencia, utilizando aparato 1 (4) (50 rpm), temperatura 37 ± 1 °C.

La cuantificación del fármaco 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 se compararon con el de la referencia en tres medios a pH 1,0 (ácido clorhídrico 0,1 N), pH 5,5 (agua destilada) y pH 7,4 (*buffer* fosfato) y se promediaron los porcentajes de disolución obtenidos para cada tiempo.

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

Aplicación del 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, y es una medida relativa del error entre dos curvas. Se calcula según la 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, y es una medida de la semejanza 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).

Aplicación del método modelo-dependiente

Dentro de los distintos modelos matemáticos descritos para ajustar los perfiles de disolución, se aplicaron 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 calcularon los parámetros constante de disolución y velocidad máxima de disolución en todos los casos y se los comparó estadísticamente aplicando un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Formulación y estudios de compatibilidad

Los análisis de las mezclas binarias del activo y excipientes no demostraron presencia de productos de degradación que denotaran incompatibilidades entre sí aplicando técnicas de HPLC. Es decir, no presentaban picos secundarios al principal, y la dosificación del activo no mostró cambios significativos durante el estudio.

Caracterización tecnológica y fisicoquímica de las mezclas

En la Tabla 2 se muestran los parámetros tecnológicos y fisicoquímicos determinados de las mezclas correspondientes a las formulaciones F1 y F2.

Tabla 2. Parámetros tecnológicos y fisicoquímicos de las mezclas.

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

Los parámetros tecnológicos en las dos mezclas evaluaron sus características de flujo y compresibilidad con objeto de poder predecir si eran adecuadas para obtener comprimidos en el equipo de compresión. Se debe tener en cuenta que dicha obtención se realiza mediante el llenado de matrices por volumen y a gran velocidad, de modo que para asegurar la uniformidad de llenado de dichas matrices, que asegure la uniformidad de peso y con ello la uniformidad de dosis (con la previa determinación de uniformidad de mezclado), es crítico el hecho de que la mezcla tenga un flujo constante y uniforme. Así mismo debe tener buenas características de compresibilidad que permitan formar el comprimido.

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

La uniformidad de dosis en la mezcla permitió corroborar el tiempo óptimo de mezclado y asegurar una distribución homogénea del activo en el lecho, con lo que se logra uniformidad de dosis en los comprimidos que constituyen la unidad posológica. Dicho parámetro se encontró 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 3.

Tabla 3. Parámetros fisicoquímicos de los comprimidos.

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 XXXI.

La determinación de dimensiones, dureza y friabilidad evalúan las características físicas de lo comprimidos, la resistencia a la rotura y abrasión, las cuales deben ser adecuadas para permitir su posterior manipulación durante el fraccionamiento industrial y utilización de parte del paciente.

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

La dosificación, determinación de uniformidad de contenido y porcentaje de disolución aseguran la presencia del fármaco 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 hallaron dentro de especificaciones de la USP 31, tanto para F1 como para F2.

Comparación de perfiles de disolución

Las Figuras 1, 2 y 3 muestran los perfiles de disolución de F1 y F2 y la referencia en los tres medios estudiados en ellos; se verificó, para los tres medios, una rápida disolución, tanto de los comprimidos de referencia como de los correspondientes a las fórmulas propuestas.

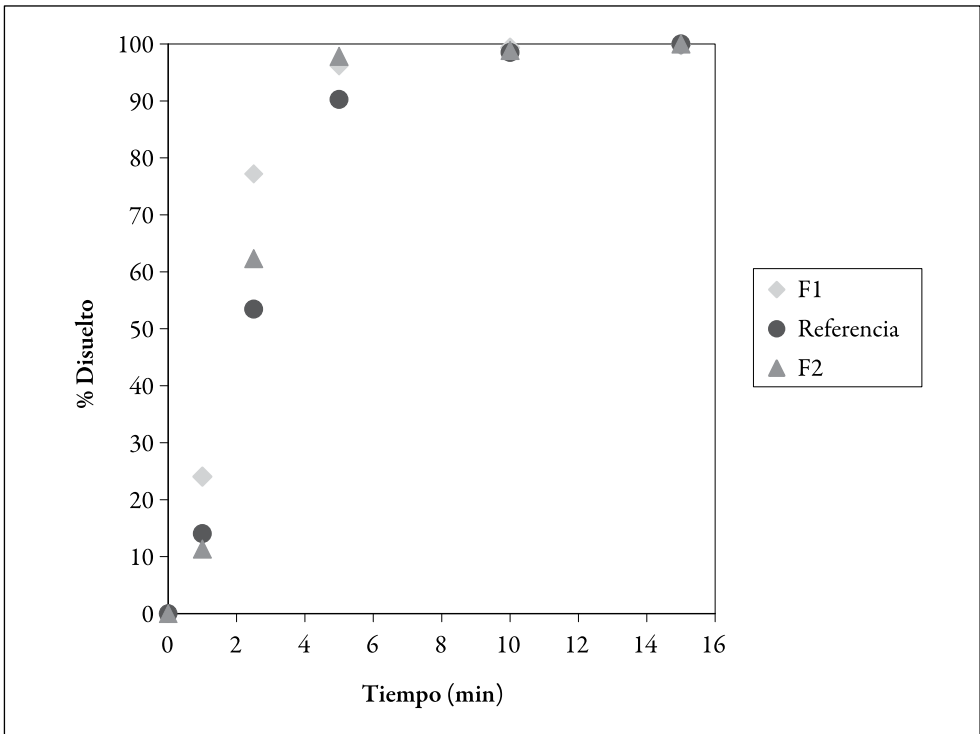


Figura 1. Perfiles de disolución en medio pH 1,0 ($n = 6$).

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

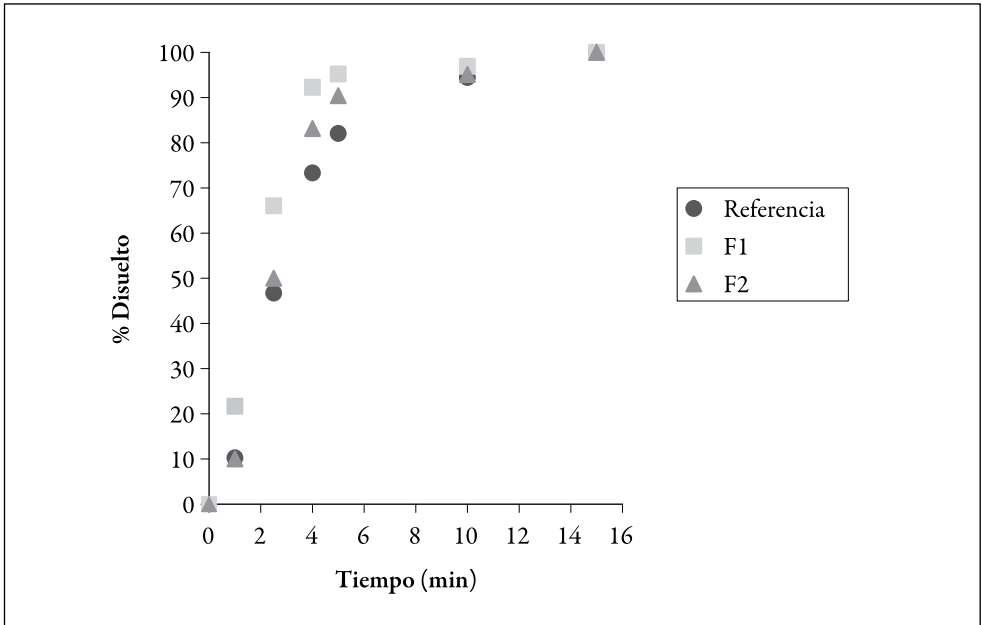


Figura 2. Perfiles de disolución en medio pH 5,5 ($n = 6$).

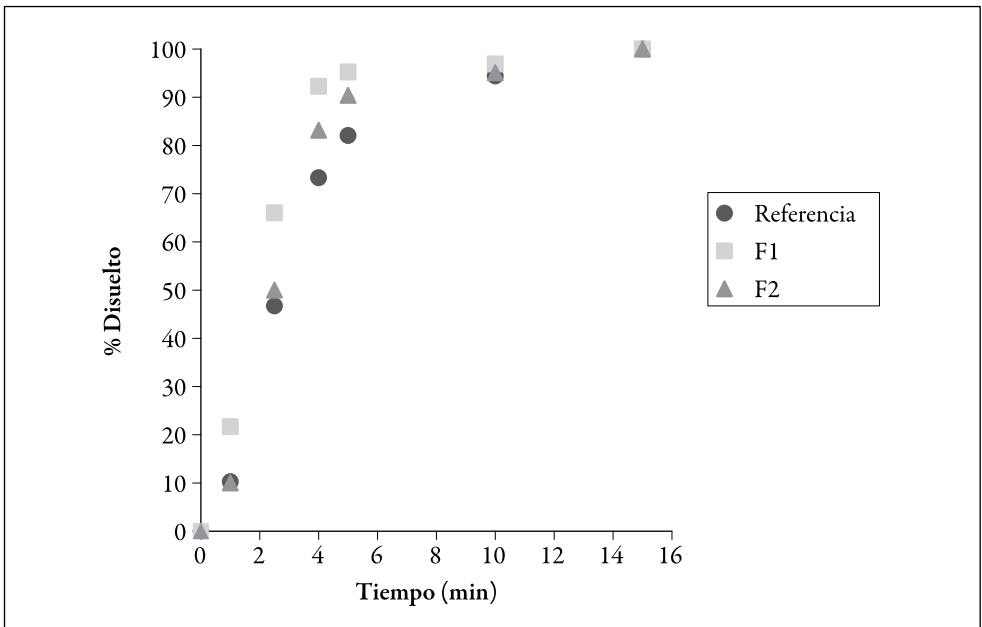


Figura 3. Perfiles de disolución en medio pH 7,4 ($n = 6$).

Aplicación del método modelo-independiente

En la Tabla 4 se muestra la comparación de los perfiles de disolución en los distintos medios de los comprimidos de cada fórmula con la referencia, al aplicar los factores f_1 y f_2 .

Tabla 4. Comparación de los perfiles de disolución mediante aplicación del modelo independiente, ($n = 6$).

Fórmula	pH 1,0		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	16,0	43,9
2	6,5	62,6	8,4	53,2	5,5	62,8

La comparación de los perfiles de disolución promedio de las formulaciones F1 y F2 respecto a la referencia, aplicando el método modelo-independiente (Tabla 3), indicó que para F1 se detectan diferencias significativas 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 confirmó la falta de similitud 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, en los que la relación lactosa/celulosa microcristalina fue menor a 1, se puede afirmar que existe similitud con la referencia aplicando el mismo modelo, ya que los valores de f_1 fueron menores a 15, y los de f_2 mayores a 50 en los tres medios.

Aplicación del 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 determinaron 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 5, 6 y 7.

Tabla 5. Parámetros de disolución a pH 1,0 para cinética de orden 1 ($n = 6$).

	pH 1			
	K_{disol} (min^{-1})	s_{Kd}	V_{max} (mg/min)	s_{vmax}
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 6. Parámetros de disolución pH 5,5 para cinética de orden 1 ($n = 6$).

pH 5,5				
	$K_{\text{disol}} (\text{min}^{-1})$	s_{Kd}	$V_{\text{max}} (\text{mg/min})$	s_{vmax}
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 7. Parámetros de disolución a pH 7,4 para cinética de orden 1 ($n = 6$).

pH 7,4				
	$k_{\text{disol}} (\text{min}^{-1})$	s_{Kd}	$V_{\text{max}} (\text{mg/min})$	s_{vmax}
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 1,0, 5,5 y 7,4, respectivamente, aplicando el modelo de primer orden.

La comparación de las constantes de disolución y velocidad máxima de disolución para F2 y la referencia se realizó estadísticamente aplicando un nivel de significancia, $\alpha = 0,05$, las cuales no mostraron diferencias significativas en ninguno de los tres medios.

En el caso de los comprimidos de fórmula F1, dichos parámetros no fueron estadísticamente comparables con la referencia, lo cual concuerda con los resultados obtenidos aplicando un modelo independiente.

Se observó que el aumento de la proporción de celulosa microcristalina causó disminución en la velocidad de disolución del fármaco, lo que se reflejó en los valores de las k de disolución de cada formulación.

CONCLUSIONES

Las formulaciones F1 y F2 son tecnológicamente viables para obtener comprimidos de Captopril 25 mg mediante el proceso de compresión directa, que cumple con la farmacopea americana, por lo que 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.

Se demostró que la relación lactosa/celulosa microcristalina influye en la cinética de disolución *in vitro* del Captopril.

REFERENCIAS

1. J. Flórez, "Farmacología humana", Masson Multimedia Eds., pp. 344 a 353.
2. G. Banker y C. Rhodes. C "Drugs and the Pharmaceutical Sciences". En: "Modern pharmaceuticals", Marcel Dekker inc., New York.
3. FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: "Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system", August 2000.
4. United States Pharmacopeia, USP 31, Inc. Rockville.
5. H. Lieberman y L. Lachman. En: "Pharmaceutical Dosage Forms"; Ed. Marcel Dekker, inc., New York, 1981, Vol. 2, pp. 185-262.
6. Remington, "The science and practice of pharmacy", Mack Printing Company, Pennsylvania, 1995, Vols. 1 y 2.
7. A. Kibbe. En: "Handbook of pharmaceutical excipients", American Pharmaceutical Association, Washington, D. C., Pharmaceutical Press, London, 2000.
8. M. Campo, I. Perdomo, A. Iraizoz y M. Rodríguez, *Rev. Cubana Farm.*, **35**, 165 (2001).
9. FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), "Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms", 1997.
10. A. Gordon y B. Marival, *software* "Biofarmacia moderna", TSRL Inc. Eds., Michigan, 2003.