

STUDIUL CAPACITĂȚII DE UMECTARE ȘI A POROZITĂȚII COMPRIMATELOR ORODISPERSABILE CU SPIRONOLACTONĂ

Baroud Allaa M. Fathi², Octavian Diug¹, , Eugen Diug²

¹Laboratorul de Tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic al Centrului Științific în domeniul medicamentului, ² Catedra Tehnologia medicamentelor USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Study of the capacity to absorb water and porosity value with Spironolactone orodispersible tablets

Physical properties were investigated orodispersible with spironolactone tablets. It was observed that a greater capacity to absorb water in the first 2 minutes is observed at all values of the compression. Appreciable volume changes observed in the tablets obtained from the pressure of 120 N and a polymer concentration of 15%, the volume increased 5 times. 3. For tablets witness porosity values are lower and a pressure of 200 N of 3.43% is only 2.4 times lower than the tablets with crospovidone (8.36%).

Rezumat

Au fost cercetate proprietățile fizice ale comprimatelor orodispersabile cu spironolactonă. S-a observat că o capacitate mai mare de absorbție a apei se observă în primele 2 minute, la toate valorile presiunii de comprimare. Modificări de volum mai apreciabile se observă la comprimatele obținute la valoarea presiunii de 120 N și o concentrație a polimerului de 15%, la care volumul s-a mărit de 5 ori. 3. Pentru comprimatele martor valorile porozității sunt mai mici și la presiunea de 200 N este doar de 3,43 % de 2,4 ori mai scăzută decât la comprimatele cu crospovidonă (8,36 %).

Actualitatea

Pentru comprimatele orodispersabile sunt importanți așa parametri ca: timpul de dezagregare, rezistența mecanică și porozitatea. Rezistența mecanică și porozitatea comprimatelor sunt factori interdependenți. Deoarece comprimatele orodispersabile trebuie să fie dezagregate în cavitatea bucală în timp scurt, de la câteva zeci de secunde până la circa 2 minute, ele trebuie să poseze o porozitate înaltă, dar totodată și o rezistență mecanică suficientă. Acești parametri, în mare măsură depind de valoarea presiunii aplicate la comprimare.

Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua influența presiunii de comprimare asupra porozității și capacității de umectare a comprimatelor orodispersabile cu spironolactonă.

Materiale

Substanța activă: spironolactonă (25 mg pe comprimat); substanțe auxiliare: crospovidonă, polisorbat 60, polivinilpirolidonă, polietilenglicol, stearat de magneziu, amidon de cartofi până la masa de 120 mg.

Metode

Comprimatele au fost obținute prin metoda de presare directă la presa hidraulică, la trei valori ale forței de comprimare: 120, 160 și 200 N, diametrul comprimatelor fiind de 6 mm, iar masa unui comprimat de 100 mg. Pentru comparare, crospovidona a fost înlocuită cu polivinilpirolidona (martor).

Rezistența mecanică a comprimatelor la rupere a fost determinată la dispozitivul „hardnes tester TBH 28 ERWEKA Co. LTD”. Timpul de dezagregare al comprimatelor a fost evaluat la dispozitivul „tablet disintegration tester ELECTROLAB ED 2 SAPO” (metoda Ph. Eur., 2004), cu folosirea discurilor de ghidare, metoda propusă de autor (Baroud A.M.F, 2009) și testarea in vivo la voluntari (comprimate placebo).

Porozitatea comprimatelor a fost calculată după formula:

$$\varepsilon = 1 - m/\rho_r \times V_x \times 100 \% , \text{ în care:}$$

ε - porozitatea, %;
 m – masa amestecului de pulberi, g;
 ρ_r – densitatea amestecului de pulberi, g/m³ ;
 V – volumul comprimatului, m³ ;

Volumul comprimatului este calculat în baza valorilor diametrului, înălțimii și razei convexe a comprimatului, folosind programul compiuterizat „*Online Tablets Volume Calculator*”, oferit cu amabilitate de firma NotterGmbH, Germania.

Au fost calculate modificările de volum și volumul comprimatelor conform ecuațiilor:

$$V = S \cdot h \quad (1)$$

$$\Delta V = V_{\text{abs.}} - V_{\text{in.}}; \Delta V = S (h_2 - h_1) \quad \text{în care:} \quad (2)$$

ΔV – diferența de volum, m³ ;

$V_{\text{in.}}$ – volumul inițial al comprimatului, m³ ;

$V_{\text{abs.}}$ – volumul comprimatului după absorbția apei, m³ ;

S – suprafața comprimatului, m² ;

h_1 - înălțimea inițială a comprimatului, m;

h_2 - înălțimea comprimatului după absorbția apei, m;

Suprafața comprimatului a fost calculată conform ecuației:

$$S = \pi d^2 / 4 = 3,14 (1,2 \cdot 10^{-2} \text{ m})^2 / 4 = 3,14 / 4 \cdot 1,2 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2 = 1,13 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2 \quad (3)$$

Comprimatele au fost obținute prin metoda de presare directă la presa hidraulică, la trei valori ale forței de comprimare: 120, 160 și 200 N, diametrul comprimatelor fiind de 6 mm. Rezistența mecanică a comprimatelor la rupere a fost determinată la dispozitivul „*hardnes tester TBH 28 ERWEKA Co. LTD*”. Timpul de dezagregare al comprimatelor a fost evaluat la dispozitivul „*tablet disintegration tester ELECTROLAB ED 2 SAPO*” (metoda Ph. Eur., 2004), cu folosirea discurilor de ghidare, metoda propusă de autor (.

Porozitatea comprimatelor a fost calculată după formula:

$$\varepsilon = 1 - m / \rho_r \times V \times 100 \% \quad , \text{ în care:}$$

ε - porozitatea, %;
 m – masa amestecului de pulberi, g;
 ρ_r – densitatea amestecului de pulberi, g/m³ ;
 V – volumul comprimatului, m³ ;

Volumul comprimatului este calculat în baza valorilor diametrului, înălțimii și razei convexe a comprimatului, folosind programul compiuterizat „*Online Tablets Volume Calculator*”, oferit cu amabilitate de firma NotterGmbH, Germania.

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Evaluarea parametrilor fizici ai comprimatelor orodispersabile

Parametrii investigați	Presiunea de comprimare, N					
	120		160		200	
	F	M	F	M	F	M
Rezistența mecanică la rupere, Pa*	3,60±0,21	4,50±0,37	3,83±0,27	5,65±0,12	4,30±0,32	6,93±0,11
Timpul de dezagregare, min*						
1 (Eur. Ph.)	1,65±0,11	3,60±0,16	2,71±0,19	6,36±0,37	3,31±0,34	8,78±0,26
2 (testul propus)	1,58±0,18	3,51±0,08	2,33±0,18	6,23±0,27	3,25±0,28	8,50±0,11
Porozitatea, %	17,21±0,38	7,55±0,49	12,15±0,37	4,80±0,26	8,36±0,36	3,43±0,40

Notă: * - suport statistic pentru testul t la nivelul p<0,05

F - formula 1 cu crosprovidonă; M – comprimate cu polivinilpirolidonă (martor)

Pentru comprimatele martor valorile porozității sunt mai mici și la presiunea de 200 N este doar de 3,43 % de 2,4 ori mai scăzută decât la comprimatele cu crosprovidonă (8,36 %).

Astfel, modificând presiunea de comprimare, putem obține valori scontate ale porozității și respectiv ale timpului de dezagregare.

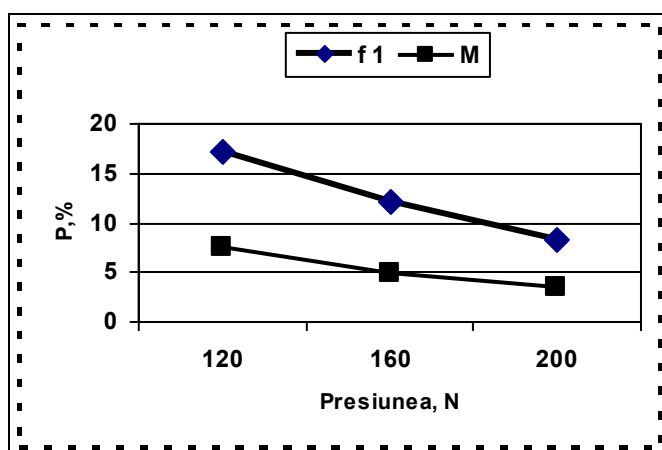


Fig. 1. Dependenta porozității (%) comprimatelor de presiunea aplicată la comprimare

Un alt parametru important este viteza și timpul de umectare al comprimatelor. Acest criteriu în mare măsură este determinat de capacitatea de pătrundere a apei prin capilare, care este în funcție de porozitatea comprimatelor. Pentru experiențe au fost preparate comprimate model, conform cerințelor dispozitivului de determinare (Diug O., 2006).

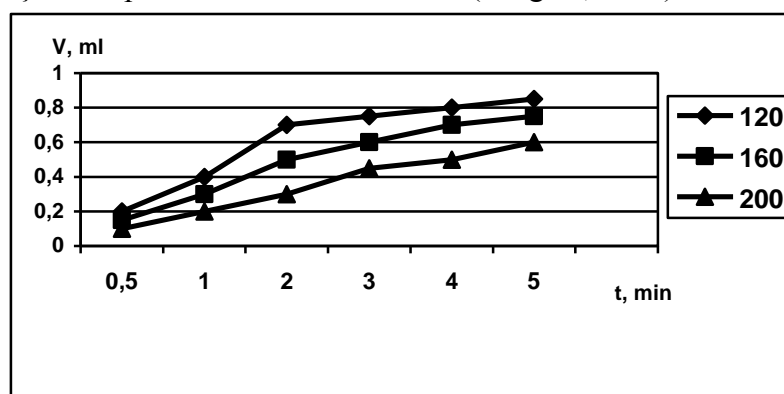


Fig. 2. Capacitatea de absorbție a apei (ml) de comprimatele orodispersabile obținute la diferite valori ale presiunii de comprimare (N).

Masa comprimatului fiind de 300 mg și diametrul de 12 mm. Comprimatele au fost obținute prin metoda de presare directă cu presa hidraulică, la trei valori ale forței de comprimare: 120, 160 și 200 N. Capacitatea de absorbție a apei de către comprimatele model a fost evaluată timp de 5 minute, în care se observă *procesul de umectare al comprimatelor*. Rezultatele, sunt prezentate în fig. 2.

Tabelul 2. Modificările de volum ale comprimatelor în funcție de concentrația polimerilor și forța de comprimare

P, N	h_1 ($10^{-2} m^3$)	$V_{in.}$ ($10^{-6} m^3$)	Conținutul de crospondonă, %					
			5		10		15	
			h_2 ($10^{-2} m$)	ΔV_1 ($10^{-6} m^3$)	h_2 ($10^{-2} m$)	ΔV_2 ($10^{-6} m^3$)	h_2 ($10^{-2} m$)	ΔV_3 ($10^{-6} m^3$)
120	0,27 $\pm 0,02$	0,31	1,20 $\pm 0,15$	1,07 $\pm 0,13$	1,37 $\pm 0,11$	1,27 $\pm 0,01$	1,63 $\pm 0,12$	1,56 $\pm 0,02$
160	0,25 $\pm 0,01$	0,28	0,87 $\pm 0,08$	0,73 $\pm 0,07$	1,18 $\pm 0,06$	0,98 $\pm 0,07$	1,26 $\pm 0,05$	1,19 $\pm 0,11$
200	0,23 $\pm 0,02$	0,26	0,62 $\pm 0,08$	0,43 $\pm 0,02$	0,85 $\pm 0,03$	0,71 $\pm 0,04$	1,05 $\pm 0,01$	0,93 $\pm 0,05$

O capacitate mai mare de absorbție a apei se observă în primele 2 minute, la toate valorile presiunii de comprimare. Forța de comprimare influențează diferit asupra capacității de absorbție a apei. Astfel, peste 5 min cantitățile de apă absorbite sunt de 0,85, 0,75 și 0,6 ml, pentru valorile presiunii de comprimare respectiv: 120, 160 și 200 N. După etapa de umectare a comprimatelor urmează cea de *gonflare* a amestecului cu mărirea în volum a comprimatului. Volumul de gonflare a comprimatelor a fost determinat prin măsurarea înălțimii comprimatului peste 60 minute față de înălțimea inițială a comprimatului (diametrul fiind păstrat constant).

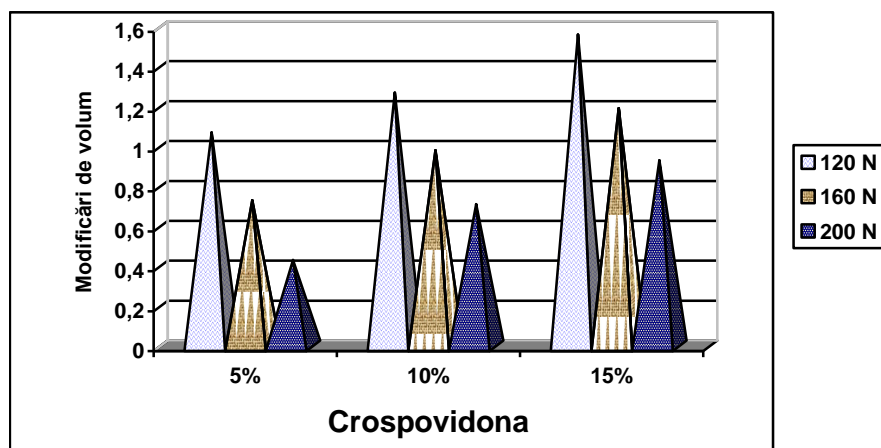


Fig. 3. Modificările de volum (ΔV , 10^{-6} m^3) ale comprimatelor față de volumul lor inițial în funcție de concentrația polimerului (%) și forța de comprimare (F)

Pentru calcule au fost folosite ecuațiile 2.5, 2.6 și 2.7. (cap. 2). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2 și fig. 3. Modificări de volum mai apreciabile se observă la comprimatele obținute la valoarea presiunii de 120 N și o concentrație a polimerului de 15%, la care volumul s-a mărit de 5 ori (1,56 față de 0,31 (10^{-6} m^3)).

Concluzii

1. O capacitate mai mare de absorbție a apei se observă în primele 2 minute, la toate valorile presiunii de comprimare.
2. Modificări de volum mai apreciabile se observă la comprimatele obținute la valoarea presiunii de 120 N și o concentrație a polimerului de 15%, la care volumul s-a mărit de 5 ori (1,56 față de 0,31 (10^{-6} m^3)).
3. Pentru comprimatele martor valorile porozității sunt mai mici și la presiunea de 200 N este doar de 3,43 % de 2,4 ori mai scăzută decât la comprimatele cu cros повідonă (8,36 %).

Bibliografie

1. Baroud Allaa M. Fathi. Studiul metodelor de dezagregare a comprimatelor orodispersabile cu spironolactonă. Analele științifice, ed. X-a, vol. 1 „Probleme medicobiologice și farmaceutice”, Zilele Universității 21-23 octombrie, Chișinău, 2009, p. 356-360.
2. Diug Octavian. Chelidonium majus l. – sursă de noi forme farmaceutice. Teza de doctor în farmacie, Chișinău, 2006.
3. Abdelbary G. et al., Determination of the in vitro disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration. Int J Pharm, 2005, vol. 292, no. 1-2, p. 29-41.
4. Kumar S, Sachdera M, Bajpai M. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets. Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2010, vol. 2, no.4, p. 202