

Esferoides de Lorazepán Elaborados con Polietilenglicol 4000 y 6000

CLAUDIA G. MARANO, HECTOR M. CHECHILE y PABLO LUFRANO

*Area Producción y Ensayo de Medicamentos, Departamento de Ciencias Biológicas,
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina.*

RESUMEN. Se analizó la uniformidad de contenido, velocidad de disolución y estabilidad de esferoides de Lorazepán vehiculizados en Polietilenglicol 4000 y 6000. El Polietilenglicol 4000 permitió obtener esferoides dotados de una cinética de disolución significativamente mayor, pero los preparados con Polietilenglicol 6000 demostraron poseer mayor estabilidad química y un contenido más uniforme de droga.

SUMMARY. "Lorazepam Microspheres Prepared with Polyethylenglycol 4000 and 6000". Content uniformity, dissolution rate and stability of Lorazepam microspheres prepared with Polyethylenglycol 4000 and 6000 were analyzed. Kinetics of dissolution is greater in the former, but Polyethylenglycol 6000 microspheres show better chemical stability and have a more uniform Lorazepam content.

INTRODUCCION

La práctica farmacéutica tropieza en algunas circunstancias con una seria limitación: la falta de instrumental que permita llevar a cabo la misma. Nuestra labor pretende poner a disposición del farmacéutico un recurso simple y económico que le permita lograr una forma farmacéutica sólida que brinde seguridad en su uso. Hemos dirigido nuestros esfuerzos hacia la elaboración de esferoides, obtenidos por fusión de un polímero capaz de adquirir una forma esférica al caer sobre un lecho de polvo inerte¹. La droga seleccionada en esta oportunidad ha sido el *Lorazepán*, principio activo que se dosifica en el orden del miligramo, adaptándose por tal razón a la preparación de

esferoides, cuyos pesos oscilan entre los 15-20 mg.

En la presente comunicación publicamos los resultados obtenidos al estudiar la uniformidad de contenido, cinética de disolución y estabilidad de la droga activa en el esferoide recientemente elaborado y al cabo de un cierto tiempo; como soporte se utilizaron Polietilenglicol (PEG) 4000 y 6000, a efectos de analizar la gravitación de los mismos tanto en la disolución como en la estabilidad del principio activo.

PARTE EXPERIMENTAL

Los esferoides fueron preparados utilizando un aparato que consiste en una sencilla modificación del Pilluterm² (Fig. 1),

PALABRAS CLAVE: Lorazepán; Esferoides; Uniformidad de contenido; Cinética de disolución.

KEY WORDS: *Lorazepam; Microspheres; Content uniformity; Dissolution kinetics.*

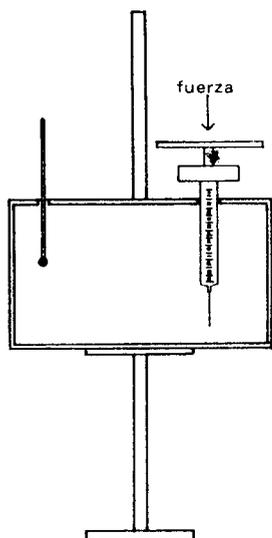


Figura 1. Esquema del equipo utilizado para la preparación de esferoides.

empleando una aguja de salida de 1,05 x 25 mm, una presión de $3,75 \times 10^{-1} \text{ kg/cm}^2$ y una temperatura de $69 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$, recojiéndose las gotas en un lecho de polvo de licopodio (Tamiz 100). Los esferoides preparados con 1,1 mg de principio activo (sobredosis de un 10%) fueron vehiculizados en PEG 4000 y 6000.

La uniformidad de contenido de Lorazepan se controló mediante espectroscopía al U.V. (espectrofotómetro Beckman M 26) de la siguiente manera: se deposita un esferoide en un matraz de 50 ml, se disuelve con etanol rectificado³ y se lleva a volumen; se trasvasan 5 ml a un matraz de 50 ml y se completa el volumen con etanol, midiendo la absorbancia a 235 nm contra un blanco de etanol. Como referencia se utilizó Lorazepan purificado mediante precipitación por agregado de agua destilada a una solución metanólica preparada al 1%. Se tomó como criterio de pureza el rango de fusión y comportamiento cromatográfico en capa fina y como criterio de identidad se cotejó el espectro infrarrojo (pastillas de BrK) con un registro bibliográfico⁴.

El ensayo de disolución fue llevado a cabo en un aparato similar al que establece U.S.P. XXI (Método del canastillo rotatorio) con la variante que adoptamos un vaso capaz de alojar 250 ml (diámetro interno 7 cm, altura 15 cm y fondo redondo). Debimos recurrir a esta modificación por razones analíticas a efectos de hacer posible la detección de Lorazepan por medición de la absorbancia a 235 nm, durante el seguimiento de la liberación del principio activo desde el esferoide. El ensayo se realizó en agua destilada, a una temperatura de $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ mientras que el canastillo fue ajustado a 70 r.p.m. Durante el proceso el Lorazepan se mantuvo en condiciones "sink". Se tomaron muestras de 5 ml y se midieron las absorbancias a 235 nm. Las mismas fueron analizadas a los distintos tiempos, transformándose en cantidad disuelta mediante la siguiente expresión:

$$Q_i = C_i \cdot V_t + \sum C_i - 1 \cdot V_m$$

donde

Q_i = mg disueltos a los t_i min

C_i = mg/ml medidos en V_m

V_t = volumen total (250 ml)

V_m = volumen de la alícuota muestreada (5 ml)

La estabilidad química de los esferoides se analizó en el instante de su elaboración y al cabo de seis meses, utilizando para ello el siguiente sistema cromatográfico como método de separación:

Fase fija: Cromatofolios de aluminio Merck de silicagel 60 F₂₅₄ de 0,2 mm de espesor.

Fase móvil: Acetato de etilo: Ciclohexano (8:5).

Siembra: 50 μl de una solución al 0,02% en etanol.

Desarrollo: Se interrumpe una vez que el frente del solvente haya ascendido 10 cm desde el sitio de siembra.

Revelado: Exposición a luz ultravioleta de 254 nm.

Se cuantificó la zona correspondiente al Lorazepan por examinación mediante el uso de un Espectrodensitómetro Shimadzu Dual-Wavelength TLC Scanner CS-910, utilizando como longitud de onda de referencia 350 nm y como longitud de onda de registro 235 nm; el modo de medida fue el de reflectancia, barriendo a una velocidad de 20 nm/minuto. Las áreas obtenidas con las soluciones problemas fueron cotejadas con soluciones de referencia preparadas en forma tal de obtener áreas similares a las observadas con las soluciones problemas.

El estudio de estabilidad química se realizó con esferoides estacionados a temperatura ambiente (20-25 °C).

RESULTADOS

Contenido de Lorazepan por esferoide

	PEG 4000	PEG 6000
\bar{X}	1,07	1,12
σ_{n-1}	$8,6 \times 10^{-2}$	$5,0 \times 10^{-2}$
CV	8,1	4,5
n	20	20

\bar{X} = Valor promedio de contenido de Lorazepan por esferoide (mg/esferoide)

σ_{n-1} = Desviación standard

CV = Coeficiente de variación

n = Número de esferoides controlados

Cinética de disolución. Los resultados se expresan gráficamente (Fig. 2). El trazo continuo corresponde a esferoides de PEG 6000 y el discontinuo a esferoides de PEG 4000. En el eje de las abscisas se consigna el tiempo de toma de muestra y en el de las ordenadas el valor medio de seis determinaciones, expresado en porcentaje disuelto: $Q_i/Q_t \times 100$ (Q_t = cantidad total disuelta). Las barras señalan el error típico del valor medio.

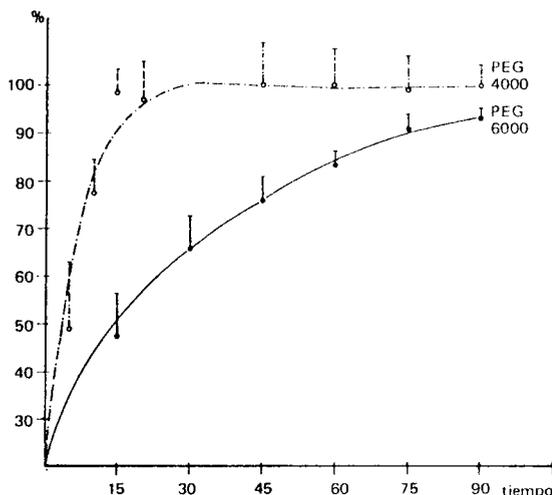


Figura 2. Cinética de disolución de esferoides de Lorazepan con PEG 4000 y PEG 6000.

Estudio de estabilidad. Como técnica de separación se seleccionó el sistema cromatográfico detallado en la parte experimental que permitió una mejor resolución del Lorazepan frente a los productos de degradación formados por hidrólisis ácida en condiciones de reflujo⁵. Los esferoides recientemente elaborados con PEG 4000 y 6000 no mostraron señales de degradación. Los mismos esferoides analizados a los seis meses revelaron dos zonas en el cromatograma: la cuantificación de la zona correspondiente al Lorazepan para el caso de seis esferoides de PEG 6000 arrojó un valor promedio de 97% y un coeficiente de variación de 6,5%, en tanto que la misma evaluación efectuada en seis esferoides de PEG 4000 mostró un valor medio de 91% y un coeficiente de variación de 7,8%.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

- Los esferoides elaborados con Polietilenglicol 6000 muestran una mayor uniformidad de contenido.
- Los esferoides fabricados con Polietilenglicol 4000 presentan una cinética de disolución significativamente mayor

que los esferoides elaborados con Polietilenglicol 6000 hasta los sesenta minutos.

- c) Los esferoides elaborados con Polietilenglicol 6000 poseen mejor estabilidad química.

De acuerdo a esta discusión, los esferoides elaborados con Polietilenglicol 6000, a pesar de ser más lentos en la disolución, ofrecen una mayor seguridad en cuanto a la unidad posológica (C.V. = 4,5%) a la vez de

preservar durante mayor tiempo la estabilidad química del Lorazepan.

AGRADECIMIENTOS. Al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires por financiar el presente trabajo, al Laboratorio de Botánica Aplicada y al Centro de Investigación y Desarrollo en Criotecología de Alimentos (CIDCA) por facilitar el uso del espectrofotómetro y del espectrodensitómetro, respectivamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chechile, H.M. (1977) "*Dispensación de Medicamentos en formas sólidas (Esferoides) obtenidas en fases líquido-sólido*", Tesis Fac. Cs. Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina
2. Chechile, H.M., L. Parini y F. Manjón (1984) *Rev. Farm.* 126: 15-8
3. Vogel, A. (1978) "*Textbook of Practical organic Chemistry*" (Longman Group Limited) London, pág. 269
4. Taylor Noggle, F. y C.R. Clark (1979) *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 62: 799-807
5. Nudelman, N.S. y E. Disnan (1979) *Rev. I.N.F.yB.* 2: 95-8