

## Tiempo de Disgregación de Esferoides (Píldoras por Goteo Modificadas) Empleando Distintos Excipientes y Soportes Sólidos

FRANCA I. CORGNALI \* y HECTOR M. CHECHILE

*Cátedra de Farmacotecnia Industrial, Departamento de Ciencias Biológicas,  
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,  
Casilla de Correo 781, La Plata 1900, Argentina.*

**RESUMEN.** En el presente trabajo se evalúan los tiempos de disgregación de los esferoides seleccionados entre los obtenidos a partir de seis excipientes y doce polvos receptores diferentes, de acuerdo a las características morfológicas. También se analiza el comportamiento reológico de dos excipientes hidrosolubles utilizados (polietilenglicol 4.000 y 6.000). De la comparación de los resultados surge que los tiempos de disgregación se mantienen menores a los 5 minutos en el caso de los excipientes hidrosolubles ensayados, constituyendo una excepción los obtenidos con cubierta del derivado acrílico (Eudragit L-100). Estos resultados parecen apoyar la utilidad de esta nueva forma farmacéutica (esferoides) cuando se deseen vehicular principios muy activos con los excipientes y cubiertas adecuados para modular la velocidad de disolución.

**SUMMARY.** "Disgregation Time of Spheroids (Modified Drop Pills) Using Different vehicles and Solid Supports". In this work disgregation rates of "spheroids" made with six vehicles and twelve receiver powders are evaluated, according to the morphological characteristics. The rheological behavior of two water-soluble vehicles (polyethylene glycol 4000 and 6000) is also analyzed. Results show that water-soluble vehicles provides disgregation time lower than five minutes, except those spheroids made with acrylic (Eudragit L-100) cover. Spheroids could be a really useful pharmaceutical form when very active principles need to be vehicularized, as dissolution rate can be adequately modulated by selecting appropriate vehicles and covers.

### INTRODUCCION

El objeto de este análisis se fundamenta en la posibilidad de preparar esferoides (píldoras por goteo modificadas) <sup>1</sup> con distintos excipientes y lechos a fin de conseguir que al menos alguno de ellos cumpla con las exigencias esperadas, es decir, tiempos

de disgregación adecuados al tipo de liberación buscada, para constituirse luego en vehículo de principios muy activos que requieran liberación simple o especial desde esta forma farmacéutica. Recordemos que hemos definido al esferoide como una forma farmacéutica sólida y esférica a la cual

\* Becaria del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.

**PALABRAS CLAVE:** Esferoides; Tiempo de Disgregación; Píldoras; Píldoras por Goteo.  
**KEY WORDS:** Spheroids; Erosion Time; Disgregation Time; Pills; Drop Pills.

se llega partiendo de un sólido adecuado que fundido cae en forma de gotas sobre un determinado polvo<sup>2</sup>.

Estos esferoides son sometidos al ensayo propuesto por la Farmacopea Argentina para disgregación de comprimidos<sup>3</sup>.

En este trabajo no hemos utilizado principio alguno, ya que intentamos conocer el comportamiento de los "esferoides base" frente al tiempo de disgregación. Además, se ha realizado un breve estudio reológico a dos de los excipientes utilizados, con el objeto de conocer el comportamiento de dichas sustancias con respecto a las temperaturas empleadas en la fusión del sólido como asimismo en la cámara donde se produce la salida de las gotas, pues consideramos que ello nos proporcionaría un dato importante para el logro de resultados reproducibles.

#### PARTE EXPERIMENTAL

Se han obtenido esferoides base empleando seis excipientes: polietilenglicoles 4.000 y 6.000, cera lanette, esperma de ballena, gelatina al 30% en agua y un compuesto de aceites vegetales con aproximadamente 70% de soja hidrogenada y 30% de girasol (Vegetalina N.R.). Como lechos sólidos o soportes se han utilizado doce polvos diferentes: pectina, regaliz, talco, almidón, licopodios artificial y natural, anhídrido silícico (Aerosil N.R.), estearato de cinc, lactosa, carboximetil almidón sódico (Primo-gel N.R.), polivinilpirrolidona (P.V.P.) y un derivado acrílico (Eudragit L-100). Las condiciones de trabajo han sido las indicadas en una publicación anterior<sup>2</sup> y una vez obtenidos los esferoides hemos analizado la morfología que presentaron, evaluando a la misma como buena, regular o mala según conservaran la forma esférica o se apartaran de ella, respectivamente. Luego se efectuó la determinación del tiempo de disgregación mediante el empleo de un

equipo Erweka ZT6 siguiendo la técnica oficial previo reemplazo del tamiz N° 5 por uno de 10 mallas por cm.

En cuanto al análisis reológico, el equipo utilizado fue un viscosímetro Haake con rotor MVIP y cabezal 500, a la temperatura constante indicada  $\pm 0,1$  °C, con una velocidad de giro del rotor de 100 rpm sometiendo al ensayo a los P.E.G. 4.000 y 6.000.

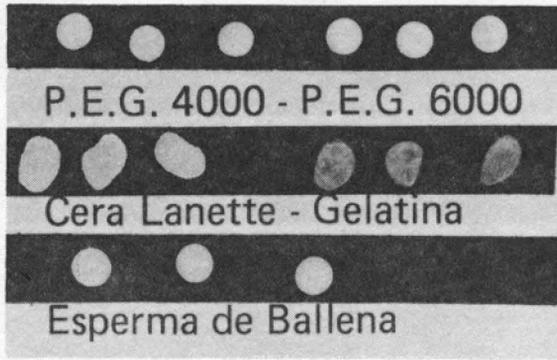
En la Figura 1 se muestran algunos esferoides obtenidos con los distintos excipientes que se señalan y como lechos receptores los polvos de almidón (a), licopodio artificial (b), pectina (c), lactosa (d) y anhídrido silícico (e), respectivamente.

La Tabla 1 resume las características morfológicas de los distintos esferoides obtenidos.

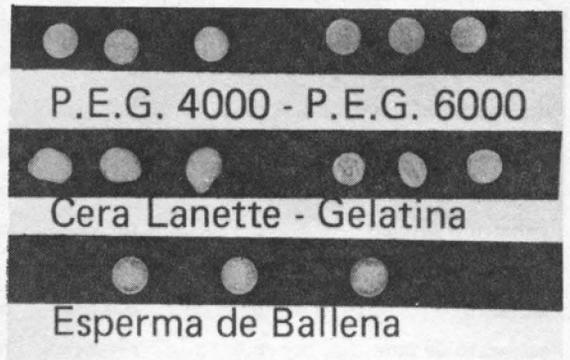
Cuando se emplea almidón como lecho receptor se obtienen en general buenos resultados, excepto con cera lanette y con gelatina (en este caso puede observarse el oscurecimiento que indica desarrollo microbiano); vale decir que frente a este lecho receptor convienen tanto los P.E.G. 4.000 ó 6.000 como el esperma de ballena.

Con licopodio artificial se consiguen buenos resultados con los polietilenglicoles, regulares con espermaceti (algo aplanados) y malos los de cera lanette y gelatina, observándose en este último caso un rápido desarrollo microbiano. Como consecuencia del comportamiento del licopodio frente a los vehículos mencionados será aconsejable obtener esferoides con cualquiera de los polietilenglicoles.

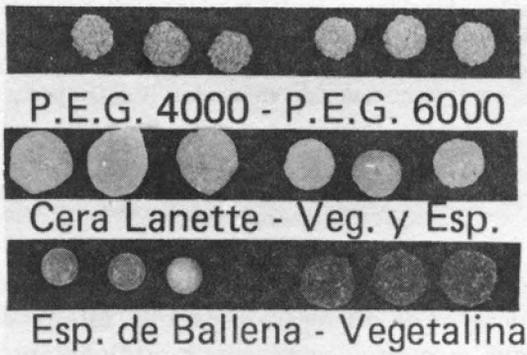
Sobre pectina observamos que los esferoides obtenidos con polietilenglicol 4.000 son regulares, los de P.E.G. 6.000 un poco mejores, los de cera malos (nótese el aspecto lenticular que presentan) y los de esperma de ballena buenos. Los de vegetalina poseen dos desventajas: aspecto malo y ser blandos, también los obtenidos con mezclas en partes iguales de vegetalina y espermaceti.



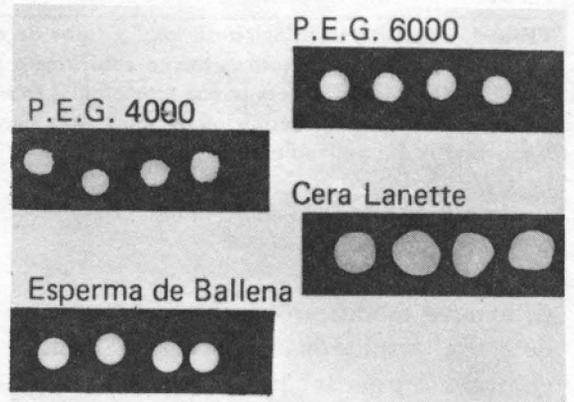
a)



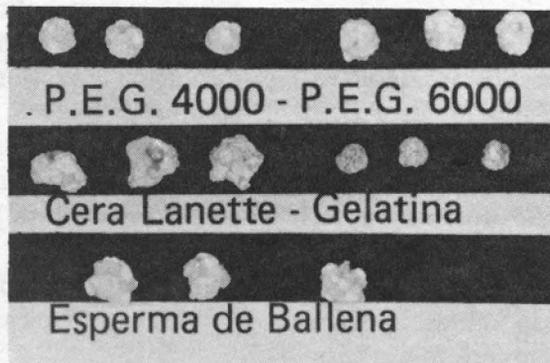
b)



c)



d)



e)

Figura 1. Morfología de algunos de los esferoides obtenidos sobre amidón (a), licopodio artificial (b), pectina (c), lactosa (d) y anhídrido silícico (e).

Lecho receptor	P.E.G. 4.000	P.E.G. 6.000	Cera lanette	Espermaceti	Gelatina 30%	Vegetalina	Vegetalina-espermaceti
pectina	r	r <sup>+</sup>	m	b	—	m	m
regaliz	b	b	m	r <sup>+</sup>	—	—	—
derivado acrílico	r <sup>+</sup>	b	m	r <sup>+</sup>	—	m	m
licopodio artificial	b	b	m	r	m	—	—
licopodio natural	b	b	m	r	—	—	—
anhidrido silícico	m	m	m	m	m	—	—
talco	b	b	r	m	—	m	m
almidón	b	b	m	b	m	—	—
estearato de cinc	r	r <sup>+</sup>	m	m	—	—	—
carboximetil almidón sódico	b	r <sup>+</sup>	m	—	—	—	—
lactosa	m	r <sup>+</sup>	m	b	—	—	—
P.V.P.	r	—	—	—	—	—	—

Tabla 1. Análisis morfológico de los 53 tipos de esferoides obtenidos según las combinaciones indicadas de excipientes. *b*: el aspecto es bueno conforme a la definición de esta forma farmacéutica; *r*<sup>+</sup>: su aspecto mejora y se acerca a poseer buena morfología; *r*: aspecto regular, es decir, no es bueno; *m*: la morfología no corresponde con la definición, es decir, son alargados, etc.; —: no han sido ensayados. (P.E.G.: polietilenglicol; P.V.P.: polivinilpirrolidona).

ti, aunque modificaron parcialmente estos defectos, resultaron inadecuados. Podría entonces afirmarse que la pectina no da buenos resultados con los excipientes ensayados en la obtención de esferoides, excepto con esperma de ballena; además el comportamiento del P.E.G. 4.000 es similar al del P.E.G. 6.000.

Por el contrario, con lactosa resultan buenos los esferoides hechos a base de esperma de ballena, regulares los de P.E.G. 6.000, malos los de P.E.G. 4.000 (aplanados) y cera lanette. Por lo tanto aquí es conveniente la elección de espermaceti, pudiendo apreciarse el diferente comportamiento de los polietilenglicoles entre sí.

Finalmente, empleando anhídrido silícico como soporte, todos los esferoides ensayados presentaron mala morfología, es decir, no conviene ninguna combinación de las ensayadas.

En la Tabla 2 se representan los resulta-

dos obtenidos en la determinación de los tiempos de disgregación para los esferoides que mostraron una buena morfología, preparados a partir de polietilenglicoles 4.000 y 6.000 (excipientes hidrofílicos) o esperma de ballena (lipofílico), habiéndose empleado los polvos receptores que se mencionan en la misma. En realidad, aquí se considera no sólo la disgregación sino también la disolución o erosión del excipiente y su lecho receptor.

Por otra parte, en la Figura 2 se muestra el esfuerzo de corte (*S*) *versus* la velocidad de deformación (*D*) para el P.E.G. 4.000 y el P.E.G. 6.000, seleccionando distintas temperaturas. Aquí se manifiesta un comportamiento típicamente newtoniano <sup>5-7</sup>.

#### DISCUSION DE LOS RESULTADOS

De los resultados del análisis morfológico a ojo desnudo o mediante el empleo de lupa con aumento (20 X) de las cincuenta y

Lecho	P.E.G. 4.000			P.E.G. 6.000		
	t	n	cv%	t	n	cv%
Regaliz	3	28	8,9	3	20	13,4
Talco	2	20	10,1	3,3	13	7,6
Almidón	2,4	15	8,6	3	12	11,4
Licopodio artificial	1,6	28	16,7	2,4	25	12,3
Licopodio natural	2,3	42	13,9	2,5	41	14
Pectina	—	—	—	3,4	18	16,1
Carboximetil almidón sódico	2	19	21,9	2,9	22	19,9
Lactosa	—	—	—	3,4	16	10,7
Derivado acrílico	más de 2 horas			más de 2 horas		
Estearato de cinc	—	—	—	2,9	23	13,8

Tabla 2. Tiempo de disgregación de esferoides preparados partiendo de polietilenglicoles 4.000 ó 6.000, habiéndose empleado distintos polvos receptores. Los tiempos se indican en minutos y los detalles figuran en el texto. Se ha probado el ensayo de disgregación para los esferoides de regaliz, almidón, pectina, lactosa y derivado acrílico empleando un excipiente liposoluble (esperma de ballena) y en todos los casos los tiempos observados fueron superiores a una hora.

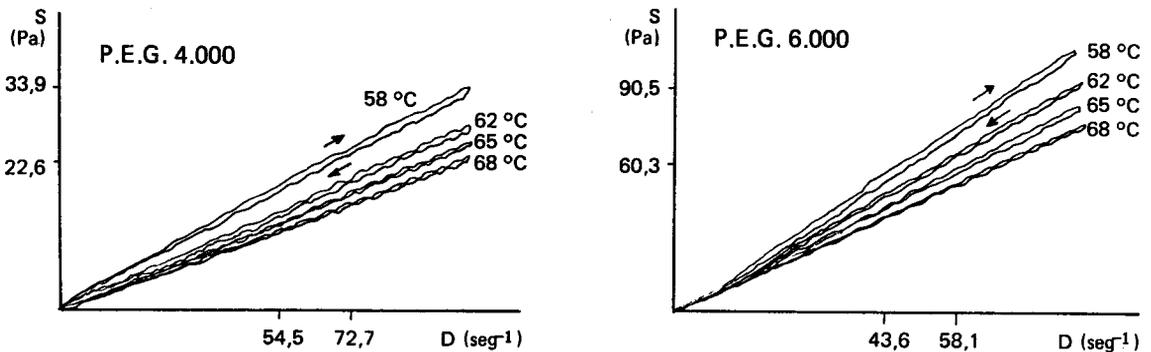


Figura 2. Esfuerzo de corte S versus la velocidad de deformación D del P.E.G. 4.000 y del P.E.G. 6.000 a distintas temperaturas. Los detalles figuran en el texto.

tres variantes de esferoides obtenidos según las posibles combinaciones ensayadas de lechos receptores y excipientes surgen los siguientes conceptos:

- a) la cera lanette utilizada como excipiente en la obtención de esferoides no es conveniente pues éstos se deforman,
- b) en cambio, con esperma de ballena se obtienen resultados satisfactorios con el almidón, derivado acrílico, lactosa, regaliz y pectina.
- c) en cuanto a los polietilenglicoles, para el P.E.G. 4.000 convienen los polvos receptores de regaliz, licopodios, talco, almidón, carboximetil almidón sódico y derivado acrílico, en tanto que para el P.E.G. 6.000 todos los anteriores, excepto el anhídrido silícico,
- d) con referencia a los preparados con gelatina al 30%, vegetalina y mezclas de vegetalina-espermacti, los resultados no fueron satisfactorios, al menos en las

condiciones operatorias ensayadas, por lo cual no aconsejamos su empleo para lograr esta forma farmacéutica.

Por otra parte, en la Tabla 2 se puede observar que los tiempos de disgregación de los esferoides obtenidos a base de los excipientes hidrofílicos o lipofílicos presentan notorias diferencias: tal caso se aprecia con esperma de ballena los tiempos superan la hora en cambio, para los polietilenglicoles los tiempos se mantienen menores a los cinco minutos, constituyendo una excepción los de P.E.G. 4.000 ó P.E.G. 6.000 empleándose cubierta del derivado acrílico (Eudragit L-100), con tiempos mayores a los 120 minutos.

En el ensayo reológico al que fueron sometidos los polietilenglicoles 4.000 y 6.000 (debido a que los consideramos como los más adecuados para lograr esta forma terapéutica por razones tales como la facilidad de manejo, hidrosolubilidad, punto de fusión, etc.), en el cual demostraron comportarse como fluidos newtonianos, es decir que la viscosidad no es función de la velocidad de deformación, ya que las curvas de flujo o consistencia son líneas rectas que atraviesan el origen, cuya pendiente S/D determina la viscosidad y tal como se observa en la Fig. 2 permanece constante a una dada temperatura. Por lo tanto, la viscosidad será constante para cualquier deslizamiento producido (por ejemplo el que permite que las gotas abandonen la jeringa) y no influye sobre la obtención de los esferoides si la temperatura permanece constante.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Casadio, S. (1972) "Tecnología Farmacéutica", Centro Gráfico Linate di Rossi Santi, Milano, págs. 669-77
2. Corgnali, F.I. y H.M. Chechile (1989) *Acta Farm. Bonaerense* 8: 37-41
3. "Farmacopea Argentina", VI Edición, pág. 1.096
4. Gathercoal, E.N. y E.H. Wirth (1947) "Pharmacognosy", Lea & Febiger, Philadelphia, págs. 100-1
5. Schott, H. (1985) en "Farmacia" (A.R. Gennaro, comp.), 17a. Ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, págs. 461-481
6. Selles, E. y M.J. Fresuo (1988) *Pharmaklinik* 2: 81-91
7. Deiber, J.A. y C. Bregni (1986) "Reología de Fluidos No-newtonianos", Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, págs. 1-35

#### CONCLUSIONES

1) En la selección de esferoides se han considerado como más adecuados a la definición los obtenidos a base de: a) polietilenglicol 4.000 y cubiertas de regaliz, licopodios, talco, almidón, carboximetil almidón sódico o derivado acrílico; b) polietilenglicol 6.000 con cualquiera de los lechos receptores anteriores y además pectina, estearato de cinc o lactosa; c) esperma de ballena y almidón, lactosa, regaliz, derivado acrílico o pectina.

2) Ambos polietilenglicoles se comportan como fluidos newtonianos, isotérmicos, cuya viscosidad será constante a una dada temperatura para cualquier deslizamiento producido y no interfiere la obtención de los esferoides (si la temperatura permanece constante).

3) Los esferoides que manifestaron tiempos de disgregación bajos serían útiles para vehicular principios activos, dando lugar a una forma farmacéutica de liberación simple; en cambio aquéllos que presentaron tiempos de disgregación mayores permiten la posibilidad de estudiarlos para la obtención de formas farmacéuticas de liberación especial.

*AGRADECIMIENTOS.* Al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, por posibilitar la realización del presente trabajo. A la Ing. Liliana Garrido y al Prof. Dr. Enrique Pereira (director del C.E.T.M.I.C.) por la valiosa colaboración prestada en lo referente al estudio reológico.