

Efecto del Aglutinante y del Desintegrante sobre la Disolución de Comprimidos de Paracetamol. Estudios de Bioequivalencia *in vitro*.

Miriam M. HAILE*, María T. PIZZORNO y María G. VOLONTE

Cátedra de Ensayo y Valoración 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 el efecto de un aglutinante, polivinilpirrolidona (PVP), y de un desintegrante, almidón, sobre el proceso de disolución de comprimidos de paracetamol, calculándose una serie de parámetros cinéticos con el objeto de estimar la biodisponibilidad *in vitro* de los mismos. Los resultados muestran un aumento de la velocidad de disolución del paracetamol cuando el PVP es adicionado como solución a la formulación y una disminución cuando la concentración de almidón es menor. Se realizó un estudio de bioequivalencia comparando los resultados obtenidos con los de otras formulaciones de circulación en el mercado farmacéutico argentino, encontrándose que no todos los productos analizados son bioequivalentes entre sí.

SUMMARY. "Effect of binder and disintegrant components on the dissolution of paracetamol tablets. Studies of *in vitro* bioequivalence". The effects of polyvinylpyrrolidone (PVP), a binder, and starch, a disintegrant, on the dissolution of paracetamol tablets have been analyzed. A number of kinetic parameters was then calculated in order to estimate the *in vitro* bioavailability of paracetamol. Dissolution rate increases when PVP solutions are added to the formulation, but decreases with lower starch concentration. Studies of bioequivalence were made by comparing the behavior of paracetamol tablets prepared in our laboratory with other formulations available in the Argentine market: only partial bioequivalence was noted.

INTRODUCCION

Es frecuente que medicamentos sólidos administrados por vía oral vean condicionado su proceso de absorción a nivel gastrointestinal por la velocidad de disolución del fármaco en los medios fisiológicos del sitio de absorción, lo cual influiría directamente en la biodisponibilidad del mismo, ya que si la velocidad de disolución es lenta ó incompleta, el nivel sanguíneo alcanzado por el fármaco resultará bajo e insuficiente para lograr el efecto terapéutico deseado. ¹⁻³

PALABRAS CLAVE: Disolución. Paracetamol. Aglutinante. Desintegrante. Bioequivalencia.

KEY WORDS: Dissolution. Paracetamol. Binder. Disintegrant. Bioequivalence.

* Becaria de Iniciación del Departamento Científico del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.

Los estudios *in vitro* del proceso de disolución nos permitirán diseñar y desarrollar la mejor formulación, es decir, aquella que prometa una óptima absorción.⁴

Es sabido que algunos factores de formulación son importantes en la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica. Uno de ellos es la presencia del agente aglutinante, como el caso del PVP, de naturaleza hidrofílica, siendo su influencia sobre la disolución variable, ya que tanto puede aumentar, disminuir ó no modificar su velocidad, dependiendo, entre otros factores, del modo en que dicho agente es incorporado a la formulación.⁵⁻⁷

Otro factor a tener en cuenta es la presencia del desintegrante, un ejemplo es el almidón, que es responsable, según su concentración, de influenciar la disgregación⁸⁻¹⁰, por lo cual se debe optimizar su porcentaje a fin de modificar el proceso de disolución en procura de una mejora de la formulación.

El propósito del presente trabajo es analizar la influencia de PVP sobre la disolución de comprimidos de paracetamol, según como se incorpore a los mismos. También se evalúa la influencia de almidón, en distintas concentraciones. Además se estudia la bioequivalencia de las formulaciones desarrolladas con seis especialidades de circulación actual en el mercado argentino.¹¹

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales

Paracetamol, droga en polvo uso comercial, de título 99.5%

Polivinilpirrolidona, grado USP.

Almidón, grado USP.

Comprimidos comerciales de Paracetamol identificados como A, B, C, D, E y F, correspondientes cada uno de ellos a un mismo lote.

Equipos

Equipo de Disolución de comprimidos Alycar Mod.ADS150.

Equipo de Desintegración de comprimidos Erweka ZT6.

Espectrofotómetro Beckman M26.

Medidor de Resistencia a la rotura Modelo Strong-Cobb.

Preparación de los comprimidos

Comprimidos no recubiertos de paracetamol conteniendo 500 mg de principio activo fueron preparados en la Unidad de Producción de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata, mediante granulación húmeda y compresión, utilizando punzones de 12 mm y una presión de 9.5-10 Tn/cm². Las dos primeras partidas (01 y 02) poseen la misma composición, pero se ha variado la manera de adicionar el aglutinante. En la 01 se lo ha hecho como polvo mezclado con el resto de los componentes, en cambio en la 02, el PVP se ha agregado disuelto en alcohol etílico, en solución al 4%.

En la partida 03 se ha disminuido el porcentaje de almidón respecto a las anteriores (Tabla 1).

COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL			
	Part. 01	Part. 02	Part. 03
Paracetamol	500	500	500
Almidón	90	90	45
Lactosa	90	90	80
PVP	13	13 (*)	18
Estearato de Mg	7	7	7

Tabla 1. Composición de los comprimidos de Paracetamol expresada en mg de ingrediente por comprimido. (*) En solución etanólica al 4% .

Contenido de Paracetamol

Se valoraron los comprimidos, por quintuplicado, utilizándose un método de absorción al UV, en medio buffer fosfato pH 5.8, a 244 nm.

Resistencia a la Rotura

Se determinó la resistencia de los comprimidos a la rotura mediante la utilización de un medidor Strong-Cobb, sobre diez comprimidos, expresándose el resultado como valor medio, en kg/pulg².

Tiempo de Desintegración

El tiempo de desintegración de los comprimidos fue determinado según las normas establecidas por la *Farmacopea Argentina* VI ed.

Velocidad de Disolución

El estudio de disolución se efectuó de acuerdo a la normativa de la USP XXII, cuyas condiciones de trabajo son las siguientes:

Medio: 900 ml de Buffer fosfato pH 5.8 a 37° C.

Aparato: 2 (Paleta)

rpm: 50.

El ensayo se realizó bajo condiciones "non sink", retirándose alícuotas de 5 ml a los 5,10,20,30,40,50 y 60 minutos, reponiéndose el mismo volumen con medio buffer a igual temperatura; las muestras se filtraron y luego de una dilución adecuada, también con medio buffer, se valoraron mediante el método analítico descripto, expresándose los resultados en mg/900 ml de buffer, mediante la utilización de una curva de calibración calculada por ajuste lineal de cuadrados mínimos. Se analizaron seis comprimidos de cada especialidad ensayada.

RESULTADOS Y DISCUSION

Se calcularon constantes cinéticas de disolución con los valores de concentración obtenidos de la siguiente ecuación de regresión: $Y = - 0.00465 + 0.063208 X$,

$r = 0.99972$, donde Y es absorbancia a 244 nm y X es concentración expresada en $\mu\text{g/ml}$, a cada tiempo. Dichas constantes fueron las siguientes:

Orden cinético: Primer orden en todos los casos.

Constante de disolución (kd) y $t_{50\%}$: Ver Tabla 2.

Además se determinaron los siguientes parámetros:

Q_{30} : Cantidad disuelta de Paracetamol a los 30 minutos, que de acuerdo con la normativa de USP XXII no debe ser inferior al 80% de la cantidad total.

$F_d\%$: Porcentaje total de fármaco disuelto al término de la experiencia (60 minutos).

$E.D.\%$: Eficiencia de la Disolución,¹² calculada mediante la siguiente expresión:

$$E.D.\% = \frac{ABC \cdot 100}{t \cdot Q_{100}}$$

donde:

ABC = Area bajo la curva de disolución (calculada mediante el método de los trapezoides).

Q_{100} = Cantidad correspondiente al 100% de Paracetamol disuelto.

t = Tiempo máximo elegido para el cálculo del ABC (60 minutos).

Comprimidos	Tit.% \pm Sm	Kd(min ⁻¹)	t50%(min)	Q30 \pm Sm	Fd% \pm Sm	ED% \pm Sm
U.P.M. Part. 01	108.8 \pm 0.74	0.1389	4.99	99.14 \pm 0.83	102.87 \pm 0.4	91.48 \pm 0.96
U.P.M. Part. 02	105.61 \pm 0.32	0.2648	2.62	100.45 \pm 0.19	102.62 \pm 0.45	92.88 \pm 0.31
U.P.M. Part. 03	106.16 \pm 0.74	0.09355	7.41	92.88 \pm 0.97	100.55 \pm 0.66	82.15 \pm 0.77
Laboratorio A	103.2 \pm 0.47	0.0816	8.49	93.87 \pm 0.86	100.46 \pm 0.89	84.24 \pm 0.98
Laboratorio B	103.15 \pm 0.31	0.1758	3.94	101.25 \pm 0.5	103.82 \pm 0.58	87.38 \pm 2.46
Laboratorio C	103.06 \pm 0.68	0.1205	5.75	97.45 \pm 0.66	101.88 \pm 0.55	86.27 \pm 0.91
Laboratorio D	93.81 \pm 0.43	0.2026	3.42	101.19 \pm 0.29	104.8 \pm 0.43	93.29 \pm 0.41
Laboratorio E	106.06 \pm 0.57	0.0096	71.99	29.03 \pm 3.71	47.41 \pm 5.47	27.98 \pm 3.53
Laboratorio F	87.45 \pm 1.15	0.1575	4.39	98.51 \pm 0.46	100.42 \pm 0.98	81.37 \pm 0.55

Tabla 2. Parámetros cinéticos calculados para los comprimidos de Paracetamol analizados. U.P.M.: Unidad Producción Medicamentos. Tit.: Contenido de Paracetamol en los comprimidos, expresado como porcentaje del valor declarado. Sm: Desviación típica media. n = 6

En la Tabla 2 se resumen los parámetros calculados tanto para las tres formulaciones desarrolladas como para las seis especialidades del mercado, incluyéndose el contenido de paracetamol obtenido en cada formulación.

En la Figura 1 se representan los perfiles de disolución expresados como porcentaje disuelto de paracetamol en función del tiempo para las tres formulaciones desarrolladas en el laboratorio y en la Figura 2 para las seis especialidades del mercado.

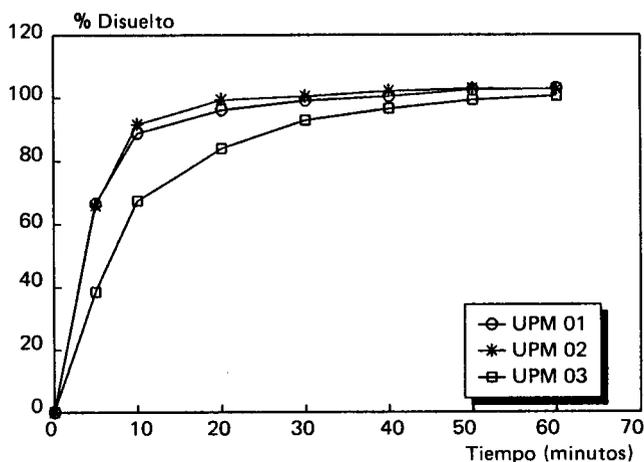


Figura 1. Perfiles de disolución de los comprimidos de paracetamol de la UPM.

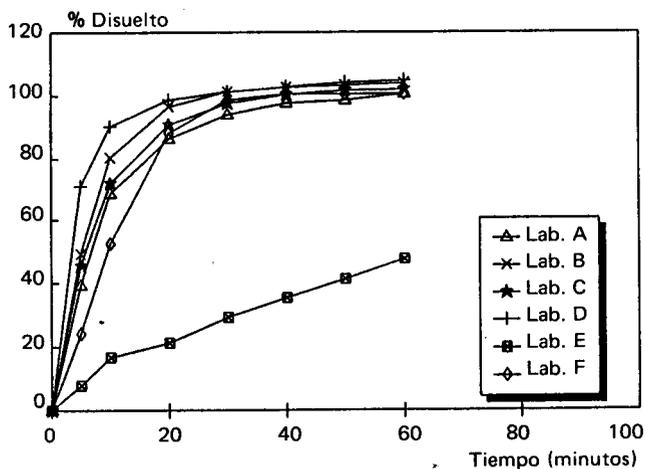


Figura 2. Perfiles de disolución de los comprimidos comerciales de paracetamol.

En la Figura 3 se grafica el logaritmo de la cantidad no disuelta de paracetamol en función del tiempo, para las partidas 01, 02 y 03 y en las Figuras 4 y 5 para las formulaciones comerciales, con cuyas pendientes han sido estimadas las k_d respectivas.

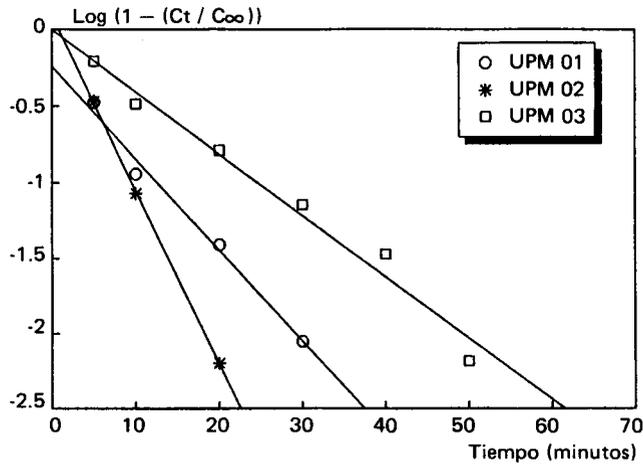


Figura 3. Logaritmo de la cantidad no disuelta de paracetamol en función del tiempo de los comprimidos de la UPM.
 C_t : Concentración de paracetamol a tiempo t , expresada en mg/900 ml.
 C_∞ : Concentración inicial de paracetamol expresada en mg/900ml.
 UPM 01: $Y = -0.24055 - 0.06038 X$, $r = 0.994287$
 UPM 02: $Y = 0.095595 - 0.11498 X$, $r = 0.999864$
 UPM 03: $Y = -0.00071 - 0.04062 X$, $r = 0.988481$

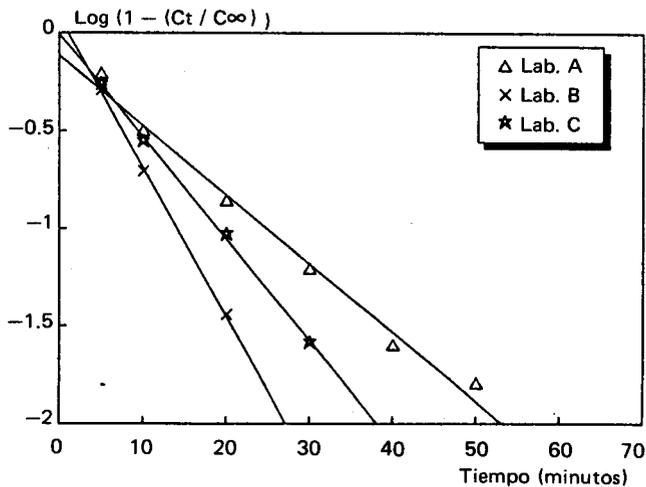


Figura 4. Logaritmo de la cantidad no disuelta de paracetamol en función del tiempo de los comprimidos de los Laboratorios A, B y C.
 C_t : Concentración de paracetamol a tiempo t , expresada en mg/900 ml.
 C_∞ : Concentración inicial de paracetamol expresada en mg/900ml.
 Lab. A: $Y = -0.11915 - 0.03544 X$, $r = 0.994225$
 Lab. B: $Y = 0.076652 - 0.07636 X$, $r = 0.999616$
 Lab. C: $Y = -0.00693 - 0.05231 X$, $r = 0.999372$

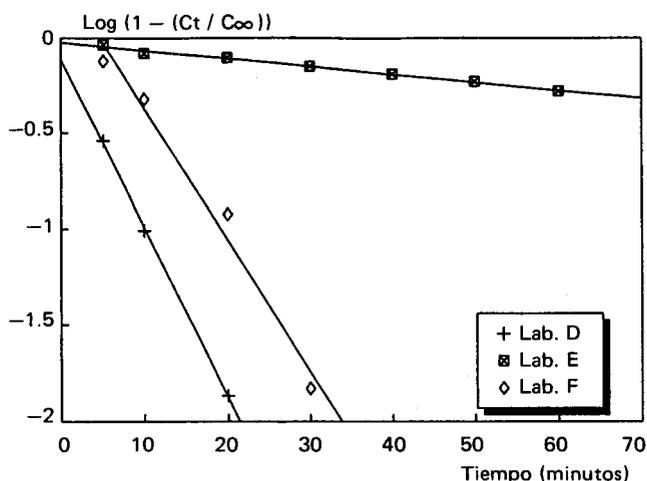


Figura 5. Logaritmo de la cantidad no disuelta de paracetamol en función del tiempo de los comprimidos de los Laboratorios D, E y F.

C_t : Concentración de paracetamol a tiempo t , expresada en mg/900 ml.

C_∞ : Concentración inicial de paracetamol expresada en mg/900ml.

Lab. D: $Y = -0.11126 - 0.08797 X$, $r = 0.999719$

Lab. E: $Y = -0.02342 - 0.00418 X$, $r = 0.99634$

Lab. F: $Y = 0.314206 - 0.06841 X$, $r = 0.989695$

Efecto del Aglutinante

Como puede observarse en la Tabla 2, las k_d de las partidas 01 y 02 son significativamente distintas, duplicándose el valor de la misma en el caso de la 02, es decir la correspondiente a la que se adicionó el PVP en forma de solución, mientras que el $t_{50\%}$ ha disminuido a la mitad como lógica correlación con el valor de k_d obtenido.

A su vez los valores de Q_{30} y $F_d\%$ prácticamente no poseen diferencias entre si, lo que indicaría que el distinto comportamiento en la disolución de las partidas se manifiesta en los primeros minutos del proceso y no en el tiempo estipulado por la USP, ni al cabo del ensayo.

Teniendo en cuenta que el Paracetamol forma complejos con aglutinantes hidrofílicos, como el PVP, cuya velocidad de disolución es mayor que la de la droga libre^{13,14}, la incorporación del mismo en forma de solución facilita la formación de dichos complejos y acelera la velocidad de penetración del medio de disolución en la superficie de las partículas de polvo, aumentando así la velocidad de disolución de la droga.

Efecto del Desintegrante

La disminución de la cantidad de almidón en la formulación provocó menor velocidad de disolución en los primeros minutos del proceso, mejorando las características organolépticas de la forma farmacéutica al evitar efectos desagradables, como por ejemplo una prematura disolución en la boca, lo que provocaría un rechazo por parte del paciente debido al sabor extremadamente amargo de la droga.

En la Tabla 2, en la Figura 1 y en la Figura 3 se puede observar el descenso en el valor de k_d de los comprimidos de la partida 03 respecto a las anteriores, con el consiguiente aumento del $t_{50}\%$, no afectándose significativamente ni el Q_{30} ni el $F_d\%$, lo que indicaría solamente una disminución del porcentaje de Paracetamol disuelto en los primeros minutos.

Estudio de Bioequivalencia

Se realizó un análisis de varianza con los valores medios de E.D.% entre los comprimidos elaborados en la U.P.M. y los de circulación en el mercado farmacéutico, con el objeto de analizar si existen o no diferencias significativas entre las distintas formulaciones¹⁵. La comparación de las varianzas mediante la prueba F (Tabla 3), nos muestra que existen diferencias significativas entre ellas. A fin de establecer específicamente cuales son los valores medios que difieren entre sí, se aplicó el método de comparación múltiple de la Mínima Diferencia Significativa (LSD), basado en la prueba t de Student,¹⁶ (Tabla 4).

Origen de la Variación	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Media de cuadrados	F
Entre laboratorios	19441.04	8	2430.13	107.56
Error	1016.67	45	22.59	
Total	20457.70	53	385.99	

Tabla 3. Resultado del análisis de varianza realizado con los valores medios de E.D.% de todos los comprimidos ensayados. $F_{0.05}(8, 45) = 2.34$

	Lab. D	U.P.M.02	U.P.M.01	Lab. B	Lab. C	Lab. A	U.P.M.03	Lab.F	Lab. E	
E.D.%	93.29	92.88	88.71	87.38	86.27	84.11	82.15	81.37	27.97	
Lab. D	93.29	0								
U.P.M.02	92.88	0.41	0							
U.P.M.01	88.71	4.58	4.17	0						
Lab. B	87.38	5.91	5.5	1.33	0					
Lab. C	86.27	7.02	6.61	2.44	1.11	0				
Lab. A	84.11	9.18	8.77	4.6	3.27	2.16	0			
U.P.M.03	82.15	11.14	10.73	6.56	5.23	4.12	1.96	0		
Lab. F	81.37	11.92	11.51	7.34	6.01	4.9	2.74	0.78	0	
Lab. E	27.97	65.32	64.91	60.74	59.41	58.3	56.14	54.18	53.4	0

Figura 4. Aplicación del método de comparación múltiple basado en la Mínima Diferencia Significativa (LSD), utilizando los valores medios de la Eficiencia de Disolución (E.D.%). [(LSD) 0.05, 45 = 5.54].

Los resultados obtenidos demuestran que:

1. Entre los comprimidos correspondientes al lote de la UPM 03 y los de los laboratorios A, B, C y F no existen diferencias significativas, lo que nos indicaría bioequivalencia entre los mismos.

2. Entre los comprimidos del lote de la UPM 03 y los de los lotes de la UPM 01 y 02, laboratorios E y D existen diferencias significativas, y por lo tanto no son bioequivalentes.

3. Los comprimidos del lote de la UPM 01 son bioequivalentes con los del lote de la UPM 02.

4. Los comprimidos del laboratorio E son los únicos que no cumplen con los requisitos de USP XXII y no son bioequivalentes con ninguno de los demás lotes de comprimidos ensayados.

5. No existe en el conjunto restante de lotes de comprimidos, ninguno que sea bioequivalente con todos los demás.

Estudios de desintegración y de Resistencia a la Rotura

Los resultados del tiempo de desintegración y de resistencia a la rotura para todos los comprimidos ensayados figuran en la Tabla 5. No hemos podido establecer ninguna correlación de estos parámetros con los de disolución, lo cual indicaría una independencia de este proceso con las propiedades de desintegración y dureza de los comprimidos, dato éste que coincide con otros diversos casos.¹⁷⁻¹⁹

	U.P.M.01	U.P.M.02	U.P.M.03	Lab.A	Lab.B	Lab.C	Lab.D	Lab.E	Lab.F
td ± Sm	1.04 ±0.02	3.75 ±0.55	16.65 ±1.35	5.57 ±0.86	1.44 ±0.056	5.00 ±0.45	0.2 ±0.017	19.13 ±3.3	1.34 ±0.56
R.R. ± Sm	20.03 ±0.59	22.33 ±0.47	17.83 ±1.15	7.85 ±0.37	14.07 ±1.03	13.5 ±0.75	12.38 ±0.33	25.33 ±0.45	5.88 ±0.27

Tabla 5. Valores promedios de Tiempo de Desintegración y de Resistencia a la Rotura para los comprimidos de Paracetamol analizados. *td*: Tiempo de Desintegración expresado en minutos. *R.R.*: Resistencia a la Rotura expresada en kg/pulg.². *Sm*: Desviación típica de la media.

CONCLUSIONES

1. La incorporación del aglutinante, PVP, como solución alcohólica a la preparación farmacéutica, aumenta la velocidad de disolución del Paracetamol.
2. La disminución del porcentaje de almidón en la formulación, del 13% al 6%, reduce la velocidad de disolución, afectando principalmente los primeros minutos del proceso, lo que se traduce en un menor porcentaje de Paracetamol disuelto en ellos, mejorando las características organolépticas de la forma farmacéutica.

3. En los casos ensayados no se encontró dependencia del proceso de disolución ni con las características de desintegración, ni con la dureza de los comprimidos.
4. De los comprimidos con los cuales se realizó el estudio de bioequivalencia, solamente uno de ellos, el correspondiente al laboratorio E, no es equivalente con ninguno de los demás, no cumpliendo a su vez con los requisitos de USP XXII.

AGRADECIMIENTOS. Al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires por financiar en parte el presente trabajo y a la Unidad de Producción de Medicamentos por la preparación de los comprimidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aiache, J.M. y E. Beyssac (1990) *S.T.P. Pharma* **6**: 678-85
2. Lefebvre, C., C. Barthelemy, H. Robert y A. M. Guyot-Hermann (1987) *Proc. Eur. Congr. Biopharm. Pharmacokinet.*, 3rd. **1**: 40-9
3. Pellicer, S., C. Martin y M. Goñi (1990) *An. Real Acad. Farm.* **56**: 325-31
4. Rivero, M.I., J. Lauroba, C. Peraire, R. Obach, J. Doménech y J. Moreno (1987) *C.I.F.*, **6** (2a.ép.): 149-54
5. Chowhan, Z.T. (1980) *J. Pharm. Sci.* **69**: 1-4
6. Itiola, O.A. y N. Pilpel (1986) *J. Pharm. Pharmacol.* **38**: 81-6
7. Wan, L.S.C. y K.S.Lim (1990) *S.T.P. Pharma* **6**: 567-73
8. Karr, J.I., P.K. Shiromani y J.F. Bavitz (1990) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **16**: 821-35
9. Underwood, T.W. y D.E. Cadwallader (1972) *J. Pharm. Sci.* **61**: 239-43
10. Pilpel, N., S.O. Otuyemi y T.R.R. Kurup (1978) *J. Pharm. Pharmacol.* **30**:214-9
11. Locniskar, A., D.J.Greenblatt, J.S. Harmatz y R.I. Shader (1989) *Biopharm. Drug Dispos.* **10**: 597-605
12. Khan, K.A. (1975) *J. Pharm. Pharmacol.* **27**: 48-9
13. Lipman, E.C. y M.P. Summers (1980) *J. Pharm. Pharmacol.* **32**, Suppl.: 21P
14. Jurgensen Eide, G. (1973) *Acta Pharm. Suec.* **10**: 229-46
15. Sokal, R.R. y F.J. Rohlf (1984) "Introducción a la Bioestadística", Ed. Reverté, Barcelona, pág.170
16. Cid, E. (1982) "Introducción a la Farmacocinética", Secretaría Gral. OEA, Washington, D.C., pág.93
17. Jaminet, Fr., L. Delàttre y J.P. Delporte (1969) *Pharm. Acta Helv.* **44**: 418-32
18. Rees, J.E., J.A. Hersey y E.T. Cole (1970) *J. Pharm. Pharmacol.* **22**, Suppl.: 64S-69S
19. Hekimoglu, S., G. Ayanoglu-Dulger y A.A. Hincal (1987) *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **25**: 93-6