

VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN DEL OXAZEPAM EN DISPERSIÓN SÓLIDA CON CARBOPOL 934P

M^a Victoria Margarit*, M^a Teresa Marín*, M^a Ana Rosasco** y Eduardo Quintana*

*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

**Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

Introducción

Cuando un fármaco es muy hidrofóbico, el disponerlo en una dispersión sólida es una técnica muy utilizada para conseguir incrementar su solubilidad y/o velocidad de disolución. Esto es debido a la reducción del tamaño de partícula y/o al aumento de la humectabilidad de las partículas (1,2). Entre los polímeros hidrófilos más frecuentemente estudiados como soportes de dispersiones sólidas se encuentran la polivinilpirrolidona y los polietilenglicoles, que en ocasiones que se emplean mezclados con otros polímeros entre los que destacan los derivados carboxivinílicos (3,4). En el presente trabajo se utiliza como soporte Carbopol 934P en distintas proporciones y se analiza si dicho polímero es capaz de modificar la velocidad de disolución del oxazepam y si esto se debe a su sola presencia ó al hecho de haber formado dispersiones sólidas.

Material y Métodos

El oxazepam (OXA) (derivado benzodiazepínico muy utilizado en el tratamiento de la ansiedad e insomnio y cuya solubilidad es de 0,03 mg/ml (5), de Boehringer Ingelheim España S.A.) se utilizó como fármaco modelo. El Carbopol 934P (CP) fue suministrado por Quimidroga S.A. y el etanol 96° utilizado fue de grado análisis.

Preparación de muestras:

Las dispersiones sólidas (DS) se preparan por el método de disolución descrito por Chiou y Riegelman (1), utilizando cantidades crecientes de OXA (10% al 50%) y empleando etanol 96°

como disolvente común de ambos componentes. La evaporación del disolvente se realiza en estufa con circulación forzada de aire a 40°C durante 24 h. Las muestras se desecan totalmente en estufa de vacío a 37°C durante 8 h. El sólido se pulveriza y tamiza obteniendo la fracción granulométrica de tamaño de partícula medio de 0,175 mm.

Las mezclas físicas (MF) se preparan por mezcla y homogeneización de OXA y CP, en las mismas proporciones que las DS.

Estudio de disolución

Se utiliza el aparato tipo II de la USP 23. El estudio se realiza a una velocidad de agitación de 150 rpm. El medio de disolución está constituido por 4 l de HCl 0,1N mantenido a 37°C. Se introducen 20 mg de OXA puro o su equivalente en DS o MF, en cápsulas gelatinosas duras y se depositan en el medio de disolución. A intervalos predeterminados de tiempo se extraen alícuotas durante 195 min y se determina la concentración de oxazepam por espectrofotometría UV a 235 nm. El polímero no interfiere en el análisis espectrofotométrico del fármaco. Los resultados son la media de seis ensayos y la desviación estándar está dentro de $\pm 5\%$ del valor medio.

Los datos de disolución se ajustan a la ecuación cinética de primer orden y raíz cúbica. Se calculan parámetros de disolución independientes del modelo cinético (ED%, ABC, TMD).

Resultados y discusión

En la figura 1 se recogen las curvas de disolución de las DS frente al OXA puro. Se observa que el CP incrementa en todas ellas la velocidad de disolución del OXA. La proporción fármaco/polímero en las distintas muestras influye significativamente ($P < 0,05$) en la velocidad de disolución.

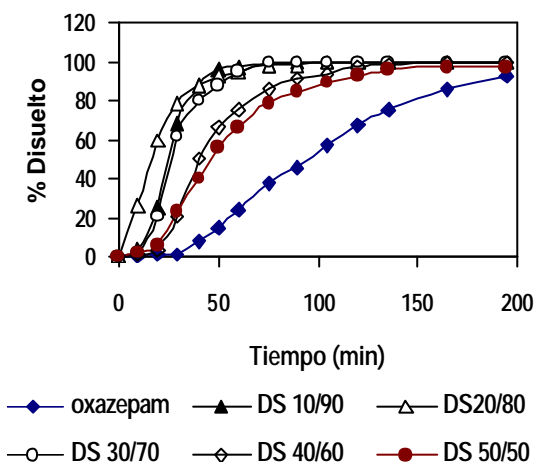


Figura 1. Curvas de disolución de oxazepam y dispersiones sólidas.

Cuando el CP está en las DS en las proporciones de 50 y 60% (DS 50/50 y 40/60) se observa una velocidad de disolución más rápida y diferente desde el punto de vista estadístico respecto al OXA puro. A medida que aumenta el porcentaje de polímero (DS 30/70, 20/80 y 10/90) esta diferencia es mucho más acusada, ya que a los 105-120 minutos del ensayo se ha disuelto el 100% de fármaco frente al OXA puro, que al término de las experiencias (195 min) sólo se había disuelto un 92,43%.

En las MF (figura 2) se observa que la presencia de una baja proporción de CP (MF 50/50, 40/60 y 30/70) incrementa la velocidad de disolución del OXA puro, tomado como referencia. Las de mayor velocidad son las MF 30/70, en las que a los 60 min. se ha disuelto el 47,61 % de fármaco frente al 23,4% disuelto por el OXA puro de referencia. Cuando se aumenta la proporción de CP en las MF (80% y 90%) se ralentiza la velocidad de disolución, siendo la MF 10/90 la más baja, ya que al final del ensayo se ha disuelto

solamente un 62% del fármaco contenido en las muestras.

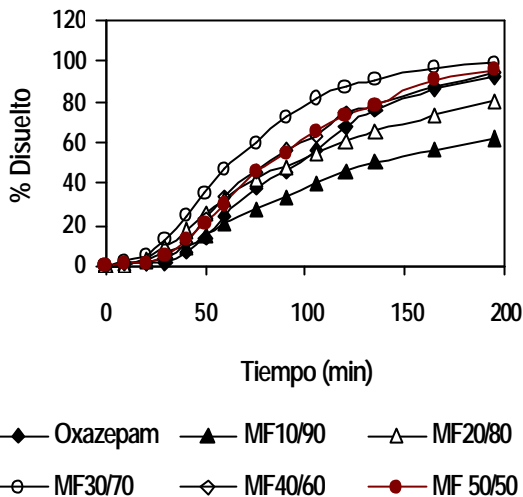


Figura 2. Curvas de disolución de oxazepam y mezclas físicas.

Al ajustar los resultados de disolución a las ecuaciones cinéticas antes indicadas, se comprueba que los correspondientes a todas las DS y a las MF de alta proporción de polímero (80% y 90%), tienen un coeficiente de correlación mayor para la ecuación de primer

Tabla 1. Parámetros cinéticos de disolución

Muestra	Cinética	R	t ₀ (horas)	t _{max} (min)	C _{max} (%)
Oxazepam	Raíz cúbica (n=13)	0,9912	0,45	195	92,43
DS 10/90	Primer orden (n=8)	0,9751	0,14	90	100
DS 20/80	Primer orden (n=9)	0,9953	-0,01	105	100
DS 30/70	Primer orden (n=8)	0,9816	0,28	90	100
DS 40/60	Primer orden (n=11)	0,9931	0,31	135	100
DS 50/50	Primer orden (n=13)	0,9878	0,19	195	97,44
MF 10/90	Primer orden (n=13)	0,9959	0,27	195	62
MF 20/80	Primer orden (n=13)	0,9990	0,36	195	80,34
MF 30/70	Raíz cúbica (n=13)	0,9964	0,26	195	99,02
MF 40/60	Raíz cúbica (n=13)	0,9959	0,36	195	94,44
MF 50/50	Raíz cúbica (n=13)	0,9948	0,39	195	95,37

orden, indicativo que la liberación depende de la difusión y/o disolución; sin embargo en las MF con baja proporción de polímero y el OXA se ajustan mejor a la cinética de raíz cúbica característica de la disolución de polvos (6). En la Tabla 1 se recogen los coeficientes de correlación resultantes, anotando el número de observaciones utilizadas en cada caso, así como los principales parámetros de disolución. Como los ensayos se han realizado con las muestras encapsuladas, muestran un tiempo de latencia que oscila entre 0,01 y 0,45 horas.

En los distintos tipos de muestras (OXA, DS y MF) se han calculado parámetros de disolución independientes del modelo cinético, reflejados en la Tabla 2 y hemos elegido la eficacia de disolución (ED) para compararlas. Se observa que todas las DS y la MF con elevada concentración de CP (proporción 30/70, 40/60, 50/50) presentan mayor eficacia de disolución que las MF 10/90, 20/80 y que el OXA.

Tabla 2. Parámetros de disolución independientes del modelo cinético

Muestra	ABC(%·h)	ED(%)	TMD(h)
Oxazepam	155,61(36,20)*	47,88(11,14)	1,69(0,36)
DS 10/90	278,17(15,12)	85,59(4,65)	0,47(0,15)
DS 20/80	288,40(16,77)	88,74(5,16)	0,36(0,17)
DS 30/70	274,01(6,25)	84,31(1,92)	0,51(0,06)
DS 40/60	243,56(17,46)	74,94(5,37)	0,81(0,17)
DS 50/50	229,76(16,72)	70,70(5,14)	0,95(0,17)
MF 10/90	109,43(20,97)	33,67(6,45)	2,16(0,21)
MF 20/80	149,70(25,31)	46,06(7,79)	1,75(0,25)
MF 30/70	206,62(19,71)	63,57(6,07)	1,18(0,20)
MF 40/60	170,26(24,77)	52,39(7,62)	1,55(0,25)
MF 50/50	171,52(24,76)	52,77(7,62)	1,53(0,25)

(*)media(d.s.); n=6

Aplicando a los datos de ED el análisis Anova de una vía, se comprueba que existen diferencias estadísticamente significativas entre DS y MF (P<0,05), lo que indica que la técnica de formación de DS sólida influye de manera importante en la velocidad de disolución del fármaco. Para estudiar la influencia de la proporción de polímero en las muestras se aplica el mismo análisis a los datos de ED de cada

grupo de muestras (DS y MF) y el test de mínima diferencia significativa. Del mismo se concluye que existen diferencias estadísticamente significativas (P<0,05) entre el OXA puro y las muestras que contienen CP (DS y MF). Las DS con alta proporción de polímero (DS 10/90, 20/80 y 30/70) tienen un comportamiento similar y difieren estadísticamente de las de menor proporción de polímero.

En las MF se detectan tres grupos diferentes de muestras; uno constituido por las MF 10/90, otro por las MF 30/70 y el tercero por las MF 20/80, 40/60 y 50/50 y por el oxazepam puro.

Por último, señalamos que las MF 30/70 tiene un comportamiento similar a las dispersiones sólidas 40/60 y 50/50.

Bibliografía

1. Chiou W. and Riegelman A. Pharmaceutical application of solid dispersions systems. J. Pharm. Sci. 75, 53 (1971).
2. Leuner C., Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion. Eur. J. Pharm. and Biopharm. 50, 47-60 (2000)
3. Ozeki T., Yuasa H., Kanata Y. Control of medicine release from solid dispersion composed of the poly(ethylene oxide)-carboxyvinylpolymer interpolymer complex by varying molecular weight of poly(ethylene oxide). J. Controlled Release 58, 87-95 (1999).
4. Ozeki T., Yuasa H., Kanata Y. Controlled release from solid dispersion composed of poly(ethylene oxide)-Carbopol® interpolymer complex with various cross-linking degrees of Carbopol®. J. Controlled Release 63, 287-295 (2000).
5. Shearer C. M., Pilla C. R. Oxazepam. In Analytical Profiles of Drug Substances. Edit. Florey K. Vol 3. Academic Press. Londres (1974). Pag 442-464.
6. Sood A. and Panchagnula R. Role of dissolution studies in controlled release drug delivery systems. STP Pharma Sciences, 9, 157-168 (1999).

Autor de contacto:

M^a Victoria Margarit

magarit@ugr.es

Dpto Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Campus Universitario de Cartuja s/n Granada 18071

Tel.: 958243900 Fax:958248958