

## CARACTERÍSTICAS FARMACOTÉCNICAS Y ESTUDIO TERMICO DE SUPOSITORIOS HIDRÓFILOS DE ETOSUXIMIDA.

M<sup>a</sup> Victoria Margarit y J. David Caballero

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

### Introducción

La liberación de los fármacos desde los supositorios elaborados con excipientes hidrófilos es por disolución de la forma farmacéutica en el fluido rectal, la adición del fármaco y las sustancias coadyuvantes empleadas para mejorar las características de liberación y absorción del fármaco pueden formar con el excipiente mezclas eutécticas, soluciones sólidas o complejos modificando la solubilidad de la sustancia activa y/o forma farmacéutica afectando la biodisponibilidad del fármaco (1, 2). En este trabajo se aplica la calorimetría diferencial de barrido(3, 4) para detectar posibles interacciones entre los componentes de la formulación y se estudian los parámetros farmacotécnicos de los supositorios que permitan optimizar la formulación y evaluar su posible administración "in vivo".

### Materiales y Métodos

#### Material

- Excipientes hidrófilos: Polietilenglicol 4000, polietilenglicol 400 (PEG 4000, PEG 400; Campi y Jové S.A., Barcelona) y PEG-30 estearato, PEG-8 estearato (Myrj 51, Myrj 45, Comercial Química Massó, S.A., Barcelona).

- Ethosuximida (laboratorios Faes S.A., Vizcaya).

- Tensioactivos: polisorbato 80 (Tween 80, no iónico, Comercial Química Masso s.a., Barcelona), docusato sodico (dioctyl sodium sulphosuccinate, anión activo, Roig Farma s.a., Barcelona) y Tetranyl AT -1/DP (catión activo, Kao Corporation s.a., Barcelona).

- Excipientes de supositorios: Mezclas de PEG 4000 /PEG 400 en la proporción 55/45 m/m y de myrj 51/myrj 45 en la proporción 90/10 m/m.

### Métodos

#### Elaboración de supositorios:

La composición de las formulaciones de supositorios estudiadas en este trabajo se muestran en la tabla 1. La cantidad de cada componente se ha determinado utilizando el factor de desplazamiento cuyo valor se recoge en la tabla 2.

**Tabla 1.** Composición de las formulaciones de supositorios.

Composición	Formulaciones(g/100 supositorios)							
	I	J	K	L	M	N	O	P
Etosuximida	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
PEG4000/400	158,0	148,0	157,8	153,3	--	--	--	--
Myrj 51/45	--	--	--	--	144,7	134,0	144,5	139,5
Polisorbato 80 (5% m/m)	--	8,59	--	--	--	8,11	--	--
Docusato sódico (0,1% m/m)	--	--	0,17	--	--	--	0,16	--
Tetranyl AT-1/DP (3% m/m)	--	--	--	5,15	--	--	--	4,86

La elaboración de los supositorios se realiza por el método de fusión descrito por Margarit M.V. y Caballero J.D. utilizando la temperatura de  $60 \pm 0,5$  °C.

**Tabla 2.** Factor de desplazamiento de ethosuximida.

	PEG 4000/400	Myrj 51/45
Etosuximida	0,911	1,162
Polisorbato 80	1,157	1,313
Docusato sodico	0,776	0,951
Tetranyl AT -1/DP	0,904	1,060

## 16 VI Congreso SEFIG y 3<sup>as</sup> Jornadas TF

### Estudio térmico: Calorimetría diferencial de barrido (DSC):

Se utiliza un calorímetro Mettler provisto de una unidad central modelo FP80, un horno modelo FP85 y una unidad de cálculo por ordenador con el programa Mettler FP 89 V.2. El estudio térmico se realiza sobre los excipientes hidrófilos solos (PEG 4000/400 y Myrj 51/45), mezclas de cada uno con un 5% m/m de polisorbato 80 (Tw), 0,1% m/m de docusato sódico (Ds) y 3% m/m de tetranil AT -1/DP (Ty) y sobre las formulaciones de supositorios recogidas en la tabla 1. El ensayo se realiza por triplicado pesando  $7 \pm 0,5$  g de muestra que se coloca en cápsula de aluminio y somete al tratamiento térmico aplicando la velocidad de calentamiento de  $1 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  en el intervalo de temperaturas de  $25\text{-}60 \text{ }^\circ\text{C}$ . Antes del análisis los excipientes y supositorios se mantienen durante 24 h a temperatura ambiente. La temperatura de fusión de las muestras es la determinada en el pico de fusión de la curva de DSC.

### Estudio farmacotécnico :

La uniformidad de contenido de los supositorios se calcula por valoración volumétrica en medio anhidro descrita en USP 23 (1995, p. 642). Previamente se comprueba que los excipientes PEG4000/400 y Myrj51/45 equivalen a 4,2 mg de etosuximida y estos adicionados de los coadyuvantes a 5,6 mg de fármaco.

La uniformidad de masa se determina eligiendo al azar 20 supositorios, se pesan individualmente y se calcula el peso medio y el porcentaje de desviación (RFE, p. 215).

La resistencia que opone el supositorio a romperse o deformarse se determina en el dispositivo ErweKa mod. SBT y se realiza sobre 10 unidades a la temperatura de  $25 \pm 0,4 \text{ }^\circ\text{C}$ .

El ensayo de disgregación se ha realizado en el dispositivo Erweka ZT 3 basado en el método de Widman. Se realiza, individualmente, sobre 6 supositorios a la temperatura de  $39 \pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$  (temperatura del animal de experimentación empleado en los estudios "In vivo")

## Resultados y Discusión

### Estudio térmico:

Los termogramas de los excipientes PEG4000/400, myrj51/45 y de las mezclas de

estos con los tensioactivos se muestran en la figura 1. Los excipientes obtenidos con PEG4000/400 muestran en la curva de DSC una transición vítrea y un endotérmico. La temperatura de transición vítrea para el excipiente solo es de  $47,4 \text{ }^\circ\text{C}$  que disminuye al añadir los tensioactivos siendo de  $44,7$ ;  $44,6$  y  $43,5 \text{ }^\circ\text{C}$  para el Tw, Ds y Ty respectivamente. El endotérmico lo atribuimos a la fusión del excipiente siendo la temperatura de fusión la indicada en la figura 1. Los tensioactivos incorporados originan la disminución de la temperatura de fusión del pico en  $1,35$ ;  $2,2$  y  $1,15 \text{ }^\circ\text{C}$  cuando el coadyuvante es Tw, Ds y Ty respectivamente.

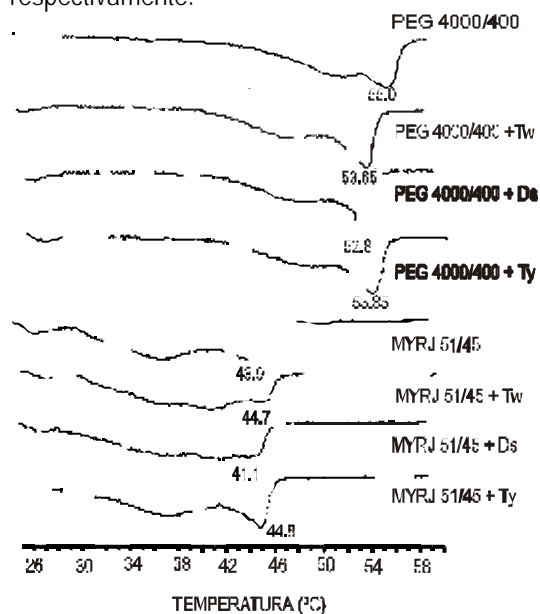
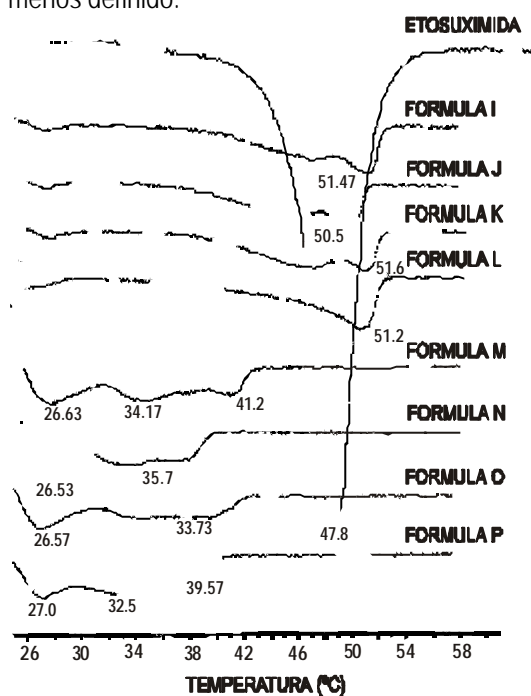


Figura 1. Termogramas de los excipientes de supositorios

Las curvas de DSC correspondientes a los excipientes obtenidos con Myrj 51/45 son anchas y muestran en el caso del excipiente solo y este adicionado de Ty dos picos de fusión, el primero poco definido se presenta a la temperatura de  $36,4$  y  $37,4 \text{ }^\circ\text{C}$  y el segundo aparece a  $43,9$  y  $44,8 \text{ }^\circ\text{C}$  para Myrj 51/45 y este adicionado de Ty. Los excipientes que contienen Tw y Ds no tienen temperatura de fusión definida. Esta forma de actuar podría deberse a que las sustancias coadyuvantes tienen carácter tensioactivo y distinta naturaleza: líquida como Tween 80, semisólida en el caso del Tetranil AT -1/DP y sólido plástico como docusato sódico. Estos

aditivos forman con el excipiente hidrófilo una mezcla homogénea de composición heterogénea, disminuyendo en consecuencia la temperatura de fusión del excipiente base.

El termograma de etosuximida y de las seis formulaciones se representan en la figura 2. El fármaco muestra una endoterma bien definida con temperatura de fusión de 47,8 °C y calor de fusión 131 J/g. La incorporación de etosuximida a los excipientes con PEG 4000/400 modifica ligeramente el perfil de la curva de DSC pues presenta transición vítrea a la temperatura de 42,4 ; 41,2 y 42,1 °C en la fórmula I, J y K y desaparece en la fórmula L. El pico de fusión es menos definido.



**Figura 2.** Termogramas de las formulaciones de supositorios y etosuximida.

Comparando el comportamiento térmico de las fórmulas con el de los excipientes de procedencia se observa que las fórmulas I, J y K presentan transición vítrea a la temperatura más baja que el excipiente de procedencia (42,4 ; 41,2 y 42,1 °C ) y un endotérmico menos definido entre los 50,5 y 51,6 °C. La temperatura de fusión del pico disminuye 3,53 °C en el caso de la fórmula I, 3,15 °C en la fórmula J y 2,65 en la fórmula L. Experimenta una modificación poco significativa en la fórmula K siendo la curva de DSC mas ancha cuya temperatura de fusión del

pico disminuye 1,2 °C. La adición del fármaco a los excipientes con Myrj51/45 modifica su comportamiento de fusión originando unas curvas de DSC con varios picos poco definidos. Todas las fórmulas muestran un endotérmico entre 26,53 y 27,0 °C y presentan temperatura de fusión inferior a la del excipiente de procedencia . En las fórmulas M y P se insinuan dos picos poco definidos, el primero a 34,17 y 32, 5 °C y el segundo a 41,2 y 39,57 °C. Las fórmulas N y O siguen manifestando un curva amplia sin picos característicos. No obstante para comparar las fórmulas hemos considerado como temperatura de fusión aproximada la calculada por el programa Mettler, siendo la indicada en la figura 2. En el termograma de las fórmulas (figura 2) no aparece el endotérmico debido a la fusión de la etosuximida por lo que pensamos que en la elaboración de los supositorios las moléculas de fármaco al estado líquido (fundido) han podido interactuar con las moléculas de excipiente fundido originándose la miscibilidad total de ambos compuestos. Esto parece indicar la formación de un eutéctico o una solución sólida, cuyo estudio es objeto de una futura investigación.

A la temperatura de la segunda endoterma, de los dos grupos de fórmulas, se aplica el análisis de varianza de una vía. Los resultados indican que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre las formulas elaboradas con el excipiente PEG 4000/400 y las obtenidas con myrj 51/45. En el test de comparación múltiple se comprueba que cuando el excipiente está formado por PEG las diferencias se sitúan entre la fórmula J y las fórmulas I, K y L. Con el myrj51/45 las diferencias se sitúan entre las fórmulas N y O y las fórmulas M y P, es decir existen dos grupos homogéneos de fórmulas.

#### Estudio farmacotécnico:

Recién preparados, los supositorios muestran un aspecto uniforme y superficie lisa. Su color depende de la adición de tensioactivos: los supositorios fabricados sin coadyuvantes y adicionados de docusato sódico, son blancos, mientras que los elaborados con tween 80 o tetranyl AT -1/DP, tienen una coloración tostado

## 18 VI Congreso SEFIG y 3<sup>as</sup> Jornadas TF

claro. Todos tienen una longitud de 2,411 " 0,008 cm y un diámetro de 1,000 " 0,005 cm.

Los parámetros farmacotécnicos se representan en la tabla 3. Todas las formulaciones presentan desviaciones de dosis bajas (inferiores al 4,5 %) no llegando a superar en ningún caso el " 5 % de desviación respecto a la dosis teórica (150 mg). Por tanto, nuestros supositorios se encuentran dentro de los márgenes establecidos por la RFE (p. 215). Además, el coeficiente de variabilidad se sitúa alrededor del 1%, por lo que consideramos que todas las formas farmacéuticas son homogéneas. El empleo del modo metálico en la elaboración de supositorios contribuye a que todos los supositorios tengan un tamaño análogo y variaciones en masa poco significativas, no superando en ningún caso el " 0,4%. Por ello se sitúan dentro de los límites de masa especificados por la RFE (p. 215). La dureza es muy parecida para los dos grupos de formulaciones oscila entre 1,61 kg a 1,07 kg . La adición de coadyuvantes no modifica significativamente este índice.

Tabla 3. Parámetros Farmacotécnicos.

Fórmulas	Dosis (mg)	Peso (g)	Dureza (kg)	Disgregación
I	143,22 (0,71)	1,713 (0,004)	1,610 (0,125)	68,3 (1,5)
J	144,18 (1,12)	1,705(0,004)	1,240(0,070)	54,0(2,3)
K	143,33(0,77)	1,716(0,004)	1,280(0,092)	62,7(7,6)
L	150,80(0,49)	1,708(0,004)	1,260(0,149)	63,5(2,8)
M	145,81(1,21)	1,619(0,005)	1,230(0,067)	31,8(4,1)
N	149,97(1,16)	1,618(0,004)	1,070(0,067)	22,0(2,0)
O	147,30(0,86)	1,621(0,006)	1,270(0,125)	27,8(2,9)
P	155,11(0,34)	1,631(0,005)	1,190(0,074)	16,5(0,5) <sup>(*)</sup>

(\*)Media (d.s.)

La disgregación de los excipientes hidrófilos va a depender de la solubilidad de los mismos en el fluido intrarrectal o líquido acuoso. Por ello es importante conocer esta capacidad de disolución y los factores que la modifiquen. La disgregación de los supositorios de PEG 4000/400 (fórmulas I a L), es por disolución completa de la forma farmacéutica que se favorece con la adición de coadyuvantes, formándose una dispersión lechosa de pequeñas partículas en suspensión. En estas fórmulas, los tiempos de disgregación superan los límites especificados por la RFE (p. 613). Excepto la fórmula J que tiene un tiempo de disgregación de 54 min. Ensayos previos efectuados con este excipiente, demostraron que poseía un período de disgregación

apropiado para su uso, por ello pensamos que la incorporación del fármaco genera una estructura más rígida y prolonga el tiempo de disgregación. Se considera que los supositorios elaborados con myrj 51/45 (fórmulas M a P) han disgregado cuando pierden su forma inicial, quedando en el seno del líquido de disgregación una masa viscosa con los límites muy difuminados con un núcleo pequeño, muy blando. Las formulaciones con tensioactivos, inicialmente experimentan un ablandamiento, modificando la forma original, más tarde se produce la separación de trozos de masa del supositorio que migran a la superficie, reduciéndose sensiblemente los tiempos de disgregación, siendo de 31,8 minutos en la fórmula M y de 22,0; 27,8 y 16,5 para las fórmulas N, O y P respectivamente.

## Bibliografía

1. Margarit M.V., Rodríguez I.C. y Cerezo A., Consideraciones sobre la liberación de los fármacos por vía rectal. Ind. Farm. Enero/Febrero, 57 (1991).
2. Casahoursat L., Facteurs influençant la résorption des médicaments administrés par voie rectale optimisation de la formulation des suppositoires. S.T.P. Pharma 4, 572-591 (1988).
3. Fassini A.R., Dowe R., Daya S., Influence of adjuvants of polyethylene glycol suppositories on the physical characteristics and drug bioavailability in rabbits. Drug Dev. Ind. Pharm., 15, 235-251 (1989).
4. Asikoglu M. Ertan G. Cosar G., The release of isoconazol nitrate from different suppository bases: In-vitro dissolution, physicochemical and microbiological studies. J. Pharm. Pharmacol. 47, 713-716 (1995).
5. Margarit M.V. and Caballero J.D., Thermal and rheological study of lipophilic ethosuximide suppositories. Eur. J. Pharm. Sci. (pendiente de publicación)
6. Real Farmacopea Española. 2ª Ed., Madrid, 2002.

Autor de contacto:

M<sup>a</sup> Victoria Margarit Bellver  
margarit@ugr.es

Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica  
Campus Universitario de Cartuja s/n  
Granada

Telf.: 958243902. Fax: 958248985