

ELABORACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE COMPRIMIDOS DE DIAZEPAM Y PIRIDOXINA

Randa Farhat; María del Carmen Bedmar Abril; Antonio Cerezo Galán

Facultad de Farmacia, Dpto. De Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Granada. Campus de cartuja s/n, 18071- Granada, España.

Introducción

En el mercado farmacéutico, diazepam, agente ansiolítico, y piridoxina, vitamina B6, se asocian en la misma forma farmacéutica para el tratamiento de la ansiedad como comprimidos de 5 y 10 mg de diazepam y piridoxina, respectivamente.

En este trabajo, hemos elaborado comprimidos de piridoxina y diazepam mediante la técnica de granulación húmeda (1-2) reproduciendo los del mercado. Posteriormente se caracterizaron mediante muestreo al azar durante y después del proceso de fabricación por ensayos farmacotécnicos, que incluyen determinación y comprobación de características físicas, químicas y biofarmacéuticas. Las especificaciones y procedimientos para medir algunos de los parámetros se encuentran recogidos en la R.F.E. (3).

Materiales y Métodos

Diazepam y piridoxina fueron suministrados por los laboratorios Roig Pharma y Guinama, respectivamente. Los excipientes (4) utilizados en la elaboración de los comprimidos fueron proporcionados por los laboratorios Guinama.

Comprimidos: diazepam 5mg y piridoxina 10mg

Fórmula para 1000 co.primidos:

I- Diazepam.....	5 g
Piridoxina.....	10 g
Lactosa.....	100 g
Almidón de trigo.....	58,5 g
II- Engрудо de Almidón al 10%...	c.s
III- Almidón de trigo.....	7 g
Talco.....	7 g

Estearato de magnesio..... 3 g

Elaboración de comprimidos: Se mezclan los componentes de I en mezcladora cúbica (Erweka – G.m.b.h. mod. KB 15 U/G), ajustando la velocidad de giro a 2, y el rotor al máximo con una inclinación de 45°, durante media hora. A continuación se humecta la mezcla anterior con cantidad suficiente de II y se granula en granuladora (Doménech tipo FAG) a través de una placa perforada de 2 mm de diámetro. El granulado se deseca en estufa (J Bonals mod. 30, tipo II) con circulación de aire a temperatura de 30-35°C, durante 24h. Después el granulado se homogeniza pasándolo por un tamiz nº II ($\varnothing = 3$ mm), se mezcla con los componentes III en el bombo cilíndrico Doménech durante media hora quedando de este modo la mezcla preparada para la compresión. La compresión se realizó con una maquina excéntrica (J Bonals mod. B, tipo MTDM), utilizando punzones ranurados de 2 y 8 mm de diámetro y regulando la presión a 6,5 Ton/cm²

Ensayos de farmacotecnia:

Descripción visual y forma: Se refiere al color y olor anotando también, alguna característica especial, si la hubiera.

Dimensiones: Se determinan el diámetro radial medio y la altura máxima en centro. Se emplea el "calibre vernier" en que se leerán decimos o vigésimos de milímetro.

Dureza: Se determinó la dureza con aparato tipo Erweka TBH 20. El ensayo se efectuó sobre 10 comprimidos, determinando los valores medios, mínimos y máximos de las fuerzas medidas, expresadas todas ellas en newtons.

108 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

Friabilidad: Para evaluar la resistencia del comprimido a la abrasión, empleamos el Erweka TAP con 20 comprimidos previamente despolvados y pesados con precisión.

La friabilidad, expresada como pérdida de masa, se calcula como porcentaje de la masa inicial. La pérdida de masa máxima que se considera aceptable, para la mayor parte de los productos, es del 1% de la masa de los comprimidos sometidos al ensayo. Por regla general, el ensayo no se repite, pero si la pérdida de masa es superior al 1%, se repite el ensayo dos veces más y se calcula la media de los tres resultados.

Uniformidad de peso: Se trata de un ensayo para comprobar la homogeneidad. De acuerdo con lo expuesto en la RFE cómo máximo, la masa individual de 2 de las 20 unidades puede desviarse de la masa media en un porcentaje más elevado que el indicado en la tabla 1.

Tabla 1: Límites de uniformidad de masa establecidos por RFE

F.F.	Masa media	% Límites desviación respecto masa media
Comprimido sin cubierta	80 mg o menos	10
	más 80 mg y menos 250 mg	7,5
	250 mg 0 más	5

Uniformidad de contenido: El ensayo se basa en la cuantificación del ingrediente activo en un número de unidades. Para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto a la riqueza media de la muestra, la Real Farmacopea Española indica: tomar una muestra al azar de 10 unidades y emplear un *método analítico adecuado* que en nuestro caso ha sido la espectrofotetría de derivada.

Ensayo de disgregación: Se ha utilizado el aparato de la RFE tipo Erweka ZT2, el ensayo se realizó con 6 comprimidos y se considera que el ensayo es satisfactorio cuando no quedan residuos sobre la rejilla, y si quedara residuo que sea lo formado por fragmentos de recubrimiento (comprimidos) o por una masa blanda que no constituye un núcleo palpable. Todos los comprimidos se deben desintegrarse en 30 minutos, si uno o dos no se han disgregado, se repite el ensayo con doce comprimidos más. Del

total de 18, un mínimo de 16 debe desintegrarse totalmente en el tiempo estipulado.

Ensayo disolución: En la RFE vigente no existe monografía alusiva al diazepam en formas farmacéuticas sólidas orales por lo cual se ha utilizado como referencia la Farmacopea Americana (4) que aunque no incluye monografía para comprimidos de diazepam asociado a piridoxina, si contiene la correspondiente a comprimidos de diazepam. Al respecto de los parámetros de disolución de comprimidos de diazepam indica que deben liberar y disolver no menos del 85% del activo contenido, en un tiempo no superior a 30 minutos

Según esta monografía, se utiliza: Aparato tipo paleta, medio disolución: 900 ml de HCL (0,1N) y velocidad: 100 rpm.

Resultados y Discusión

Se trata de comprimidos de pequeño tamaño, lisos, blancos e inodoros, de forma cilíndrica, ligeramente biselada. Dichos comprimidos presentan un diámetro radial medio de 8,15 mm y altura máxima en centro de 3,80 mm. Los resultados obtenidos de la fuerza de rotura y expresados en newtons fueron:

Valor máximo: 68,0 N

Valor mínimo: 49,0 N

Valor medio: 55,2 N

Desviación estándar relativa: 7,0 N.

En cuanto a la friabilidad, los resultados obtenidos fueron satisfactorios, pues se obtuvo una friabilidad del 0,26%, notablemente inferior a la máxima permitida por la RFE (1%)

Los resultados obtenidos en el ensayo de uniformidad de peso, tabla 2, indican que dicho ensayo fue satisfactorio y que los comprimidos cumplen con la normativa de RFE, ya que ninguno de los estudiados se desvía de la masa media en un porcentaje superior ni inferior al 7,5 %.

Tabla 2: Resultados del ensayo de uniformidad de peso.

Comprimido	Peso (g)		
	1	0,1759	0,1859
2	0,1898	0,1872	0,1954
3	0,1935	0,1881	0,1955
4	0,1859	0,1732	0,1998
5	0,1953	0,1847	0,1703
6	0,1886	0,1910	0,1954
7	0,1923	0,1837	0,1962
8	0,1820	0,1776	0,1880
9	0,1869	0,1849	0,1908
10	0,1908	0,1739	0,1748
11	0,1945	0,1845	0,1748
12	0,1888	0,1863	0,2062
13	0,1894	0,1892	0,1882
14	0,1945	0,1958	0,1767
15	0,1981	0,1919	0,1834
16	0,1851	0,1987	0,1693
17	0,1864	0,1914	0,1921
18	0,1927	0,1857	0,1816
19	0,1987	0,1886	0,1958
20	0,1921	0,1910	
media	0,18666	0,190065	0,18873
7,5% media	2,488	2,534	2,517
RSD	0,00639	0,00547	0,01264

En cuanto al ensayo de disgregación, se puede afirmar que fue satisfactorio ya que los resultados obtenidos indican que los comprimidos verifican las especificaciones impuestas por RFE, pues el 50 % se disgregan en 3 minutos y el resto a los 4 minutos.

Por último, el ensayo de disolución corresponde a la media de tres ensayos de tres comprimidos. Las muestras se tomaron en intervalo de 3 minutos durante 30 minutos. Las medidas se efectuaron realizando lecturas en los espectros de segunda derivada entre 241 y 257 nm (D2) para la cuantificación de diazepam; posteriormente se calculan las concentraciones haciendo uso de la ecuación de la recta de calibrado: $D2 = 0,01823 + 0,0518.C$ ($r = 0,9998$).

Se procede al cálculo del porcentaje de fármaco disuelto en cada intervalo de tiempo (Q %) con el fin de establecer el perfil de disolución de la benzodiazepina desde la forma farmacéutica. Los resultados obtenidos para los valores de absorbancia, concentración así como para el porcentaje de dosis disuelta (Q %), se recogen

en la tabla 3 y el gráfico correspondiente al perfil de disolución en la figura 1.

Tabla 3: Resultados del ensayo de disolución para diazepam.

T min.	Abs.1	Abs.2	Abs.3	Abs. media	C μg/ml	Q %
3	0,0686	0,0567	0,0700	0,0651	0,94	18,09
6	0,1440	0,1441	0,1405	0,1429	2,40	48,07
9	0,1730	0,1783	0,1787	0,1767	3,05	61,07
12	0,1846	0,1830	0,1857	0,1844	3,45	69,07
15	0,1862	0,1841	0,1862	0,1855	3,83	76,67
18	0,1871	0,1856	0,1866	0,1864	4,04	80,94
21	0,1877	0,1880	0,1880	0,1879	4,27	85,40
24	0,1927	0,1888	0,1891	0,1902	4,31	86,34
27	0,1936	0,1924	0,1931	0,1930	4,37	87,40
30	0,1953	0,1938	0,1939	0,1943	4,43	88,67

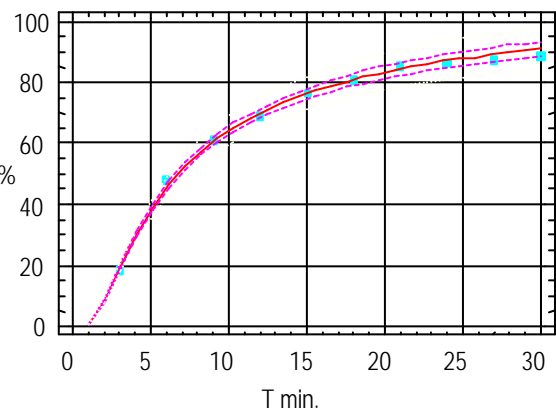


Figura 1: Gráfica correspondiente al perfil de disolución de diazepam

De esta gráfica se pueden calcular parámetros puntuales: t_{50} y t_{60} , siendo 7 y 9 minutos, respectivamente. También se deduce que el ensayo cumple las normativas recogidas por la USP, ya que el 85% se ha disuelto en menos de 30 minutos (concretamente en 21 minutos). Los resultados que orientan sobre el modelo cinético al que se ajustan los datos experimentales se incluyen en la tabla 4 habiendo ensayado las siguientes cinéticas:

Cinética de orden cero: $\ln Q \% / T$.

Cinética de orden uno: $\ln (Q_{\infty} - Q) \% / T$

Cinética de la raíz cuadrada: $Q \% / \sqrt{T}$

La simple observación de los valores de la tabla 4, muestran que el mejor ajuste se presenta para

110 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

la cinética de orden uno, dado que en esta cinética se obtiene el coeficiente de correlación más próximo a la unidad y la desviación estándar para los valores residuales (RSD) más baja, que en las demás cinéticas.

Tabla 4: Parámetros estadísticos para las distintas cinéticas ensayadas

Cinética	Orden cero	Orden uno	Raíz cuadrada
r	0,7847	-0,9973	0,8619
RSD	0,3214	0,1059	0,2628
Pendiente	0,0422	-0,1657	0,3437

Bibliografía

1. Le Hir A. Farmacia Galénica, 6^a Ed. Masson, S.A., Barcelona (1995).
2. Banker G. y Rhodes C. Modern Pharmaceutics, 4^a Ed., Vol. 121, Marcel Dekker, New York (1990).

3. Real Farmacopea Española, 2^a Ed., Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid (2002).
4. Kibbe A.H. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3^a Ed. American Pharmaceutical Association, Washington (2000).
5. The United States Pharmacopeia XXIV / The National Formulary XIX. United States of Pharmacopeial Convention. Inc., Rockville (2000).

Autor de contacto:

Randa Farhat

randa@ugr.es

Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

Campus de cartuja s/n, 18071-Granada

Granada

Telf.: 958-243904

Fax: 958-248958