

ESTUDIO DEL EFECTO DE LA GRANULOMETRÍA Y CRISTALINIDAD EN COMPRIMIDOS DE ACECLOFENACO

Eulalia E. Avila Ruiz; M^a del Carmen Monedero Perales; Angel Muñoz Ruiz y Angel Justo Erbez.¹

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla
c/ Tramontana s.n. Sevilla 41012

¹ Instituto de Ciencia de Materiales de Sevilla, CSIC-UNSE. c/ Americo Vespucio s/n. 41092 Sevilla

Introducción

Uno de los fenómenos que tiene lugar durante la elaboración de la mayoría de las formas farmacéuticas, y concretamente en el caso de los comprimidos, es el proceso de molienda, para conseguir una reducción del tamaño de partícula original. Del proceso de molienda depende tanto el tamaño como la distribución del tamaño del material, y en consecuencia propiedades como el flujo, la compresibilidad, la estabilidad, las propiedades de cesión, etc. Se han realizado numerosos estudios sobre la influencia del tamaño de las partículas en las características del material utilizado en la elaboración de comprimidos, así como las propiedades de éstos durante y después de su elaboración (1-5).

Uno de los problemas que plantea el aceclofenaco de síntesis propia (Almirall-Prodesfarma) es la elevada variabilidad en cuanto al hábito cristalino, tamaño y forma de las partículas (6). Además, los cristales de aceclofenaco sufren una orientación preferente durante la compresión (7, 8).

El presente trabajo se centra en el estudio de la influencia del proceso de molienda en las características de las partículas de aceclofenaco obtenidas y en las propiedades de los comprimidos formulados a partir de las mismas.

Materiales y Métodos

Materiales

El principio activo es Aceclofenaco, # 96147 (Almirall-Prodesfarma, Barcelona, España); como diluyente se utiliza Avicel[®] PH 101, # 4311601 (FMC, Bruselas, Bélgica) y como

lubrificante Estearato magnésico, #8067201 (Escuder, Barcelona, España)

Métodos

Se preparan trece muestras, pesando una cantidad determinada de Aceclofenaco y se someten a molienda en mortero de ágata RETSCH (Haan, Alemania) durante 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 y 120 minutos respectivamente. Se toman cuatro tiempos de molienda como referencia de la tendencia general que adoptan las partículas: 0 minutos (medida de referencia), 1, 5 y 20 minutos, debido a que cada uno de estos tiempos se corresponde con un grupo de moliendas de características muy similares.

Morfología de la partícula: con un microscopio electrónico Philips XL-30 (Philips, Holanda), con sistema de análisis de imagen (Soft-Imaging Software, Münster, Alemania).

Análisis del cristal: difractor de rayos X, SIEMENS D 5000 (Siemens, Alemania); y también se realiza un análisis paralelo de rayos X mediante técnica de transmisión, con un difractor SIEMENS D 5000 Dual (Siemens, Alemania). En ambos casos se empleó la radiación CuK α 1.

Preparación de las formulaciones: el aceclofenaco y el Avicel[®] se mezclan durante 20 minutos en una mezcladora de doble cono (Retsch, Haan, Alemania) a 50 rpm., y tras la adición del estearato magnésico (0.5% p/p) se continua con el mezclado durante 5 minutos.

El peso final de los comprimidos es de 205 mg, conteniendo 100 mg de Aceclofenaco.

Se procede a la compresión de las mezclas en una máquina de comprimir excéntrica instrumentada (Bonals AMT300, Barcelona, España), a una velocidad de 30 ciclos/minuto, con punzones planos de 12 mm de diámetro y a cinco presiones (25, 75, 125, 200 y 300 MPa).

Se llevan a cabo los siguientes ensayos de comprimidos según la normativa establecida por la Farmacopea Europea 3^a Ed. (9): la uniformidad de peso se determina en 20 comprimidos (Balanza Mettler AE50), la resistencia a la rotura (RR) de 10 comprimidos se lleva a cabo 24 h después de la compresión de los mismos (Schleuninger-2E), la friabilidad (%F) se evalúa mediante la pérdida de peso de 10 comprimidos tras someterse a 100 revoluciones durante 4 minutos (Erweka TA3). Los ensayos de disgregación se llevan a cabo en HCl 0.1N a 37°C (Erweka ZT3) sin discos. Los perfiles de disolución se obtienen a partir de 6 comprimidos de cada una de las formulaciones en un aparato de disolución USP 23 tipo 2 (SBS, Barcelona, España); el medio de disolución a pH 5.5 se prepara con ácido acético glacial y acetato sódico ahidro. La cantidad de aceclofenaco disuelta se monitoriza mediante un espectrofotómetro diode-array (Hewlett Packard 8452A) a 275 nm.

Resultados y Discusión

Los cambios producidos en el proceso de pulverización pasan en primer lugar por una disminución de tamaño de las partículas de mayor tamaño que se manifiesta por una reducción de las frecuencias relativas de partículas de radios de curvatura mayores de 5 μm y un aumento de la frecuencia para este tamaño (Figura 1). Las moliendas iniciales no parecen afectar significativamente el tamaño medio de partícula, pero cuando el tiempo se prolonga a 4 minutos, la moda de la distribución se desplaza a un tamaño alrededor de 3.5 μm ; aunque la fracción de 5 μm sigue constituyendo una proporción apreciable, que disminuye drásticamente cuando se alcanzan los 10 minutos de tiempo de molienda. En ese momento comienza a producirse una transición de una distribución unimodal a bimodal que se corresponde con un ajuste más pobre a una

distribución normal, tendencia que continúa para 15 minutos de molienda. Una vez superado este tiempo, se produce un nuevo desplazamiento de la moda a un valor de 2 μm . Este proceso sigue hasta que la eficacia del mismo está más próxima a su límite, que se manifiesta por una tendencia claramente asintótica de los valores medios y las medianas de la distribución de tamaños de partícula. Esta tendencia ha sido puesta de manifiesto por distintos autores (10, 11, 12).

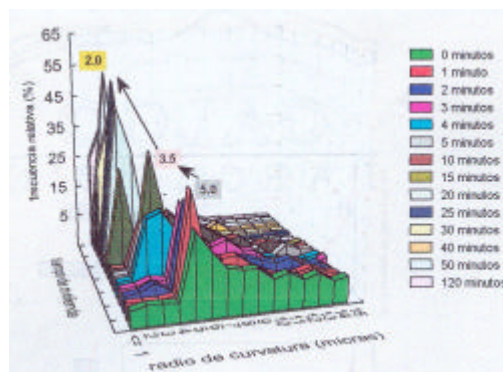


Figura 1. Distribución de tamaño de partícula (radio de curvatura) en función del tiempo de molienda

Los cambios que ocurren en la morfología de las partículas (Figura 2) hacen que aparezcan relaciones de orden 2 (2.4) y 3 (3.6) con respecto al original (1.2). Esto implica la existencia de una rotura por el eje perpendicular al plano paralelamente orientado a la superficie de máxima estabilidad, ya que los planos basales del cristal están paralelamente dispuestos sobre esta superficie, y pone de manifiesto que existe un predominio claro de desagregación de la estructura policristalina en lugar de la rotura del cristal. La rotura podría modificar el tamaño del cristal o bien desagregar los cristallitos de las partículas, cosa que no ocurre ya que los difractogramas de las muestras aparecen prácticamente iguales para los distintos tiempos de molienda.

El efecto de la disminución de la longitud del eje menor de este plano da como resultado una competencia entre este eje y el de apilamiento lo cual provoca esta modificación de la textura, es decir, de orientación preferente de un plano a un eje.

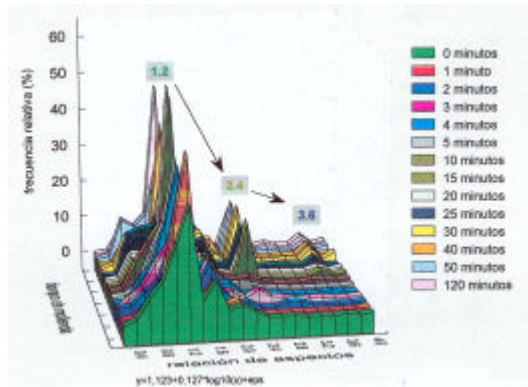


Figura 2. Distribución de la relación de aspecto en función del tiempo de molienda.

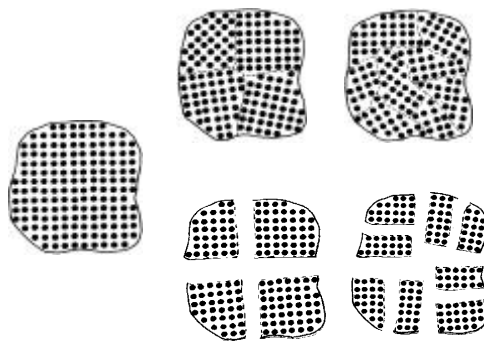


Figura 3. Efecto de la molienda sobre el tamaño del cristal y de las partículas.

El mecanismo de desagregación de cristallitos puede confirmarse mediante los valores de los menores y mayores radios de curvatura. Puede observarse cómo existen transiciones discretas de los valores máximos que se manifiestan cuando se alcanzan tiempos de 4 y 20 minutos que se correspondería con un mecanismo de compresión o impacto más que de roce o desgaste. Las dimensiones de los radios de mayor tamaño dependen del mecanismo a través del cual se realiza la pulverización, de la naturaleza del material y de la intensidad de la fuerza aplicada (13), mientras que las dimensiones de los radios menores dependen fundamentalmente de la naturaleza del material (tamaño y energía de los cristallitos) y en menor medida del mecanismo de pulverización.

La resistencia de los materiales depende del tamaño de los mismos y su "historia previa" en cuanto a la obtención de las muestras que se ensayan (14). El mecanismo de deformación no

puede entenderse exclusivamente sobre la base de la naturaleza del material sino también del tamaño de partícula del mismo. Los procesos de deformación-fragmentación difícilmente pueden suponerse como etapas sucesivas, sino que más bien coexisten en cierta medida con un predominio de uno u otro.

La medida de la densidad relativa durante la compresión en Heckel en continuo es medida real de reordenación, agrupamiento y ligera fragmentación de la partícula. Sin embargo, cuando se calcula a presión cero, es decir, a partir de las dimensiones de los comprimidos ya elaborados, estos parámetros pueden estar más relacionados con la densificación del material posterior al proceso de compresión, en cuyo caso parece lógico pensar sobre la base de los resultados de tamaño de partícula, que estas densidades relativas medidas en continuo, serán muy similares para $t=0$ y $t=1$, ya que el tamaño de partícula no es marcadamente diferente. En cambio, los valores de Heckel a presión cero, difieren en tiempo de molienda 0 y 1 minuto lo que muestra que se ha producido una fragmentación inducida por la compresión.

A tiempo de molienda 1 minuto, las tensiones acumuladas en las partículas del sólido durante la molienda no han sido suficientes para producir su fragmentación, pero sí ha producido un aumento en las grietas y hendiduras en las partículas, con lo cual, al aplicar una presión para formar el comprimido estas partículas tenderán a fragmentarse. Cuando el tiempo de molienda se prolonga, las partículas del material sí han sufrido esa fragmentación, con lo cual, las partículas resultantes tenderán a sufrir un mayor grado de deformación plástica cuando sobre ellas actúe una nueva tensión. Los valores para los tiempos de molienda 5 y 20 minutos, presentan en ambas medidas de Heckel un comportamiento similar con una tendencia al predominio de la componente plástica.

El cambio en el comportamiento del material tras un minuto de molienda se manifiesta de igual manera cuando se observa la constante de deformación elástica rápida. La elasticidad es menor para $t=1$ porque tiene mayor tendencia a fragmentarse y la partícula fragmentada no

recupera su estado original, siendo un proceso irreversible.

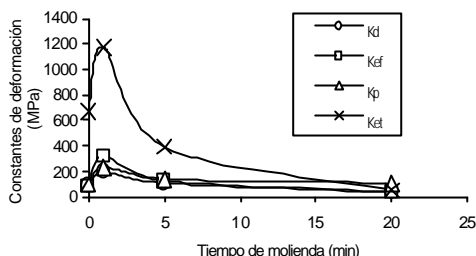


Figura 4. Valores de las distintas contantes de deformación obtenidas a partir de la ecuación de Heckel frente al tiempo de molienda

El nivel de densificación es $t_1 < t_0 \leq t_5 < t_{20}$. El nivel de densificación que se alcanza para una presión determinada no solo depende del tamaño de partícula (5) sino del tipo de material del que se trate.

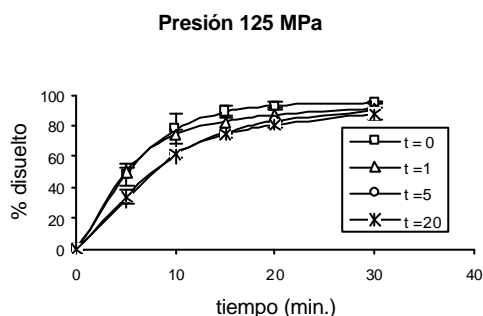


Figura 5 Perfiles de disolución para los distintos tiempos de molienda a 125 MPa de presión.

Los perfiles de disolución obtenidos muestran una tendencia a suavizarse conforme aumenta la presión a la que se realizan los comprimidos (Figura 5).

En un estudio individual de cada presión de compresión, analizando la variación de tiempo de molienda, se observa que las pendientes de las curvas presentan unos valores muy similares dando lugar a un trazado muy paralelo.

Al igual que el aumento de presión influye en un descenso de la pendiente de la curva, el tiempo de molienda también es un factor determinante en los valores de las pendientes, tendiendo a suavizarse conforme este aumenta.

Cabe destacar el comportamiento que presentan los lotes sin moler que, en general, presentan el mayor porcentaje de disolución a lo largo del

tiempo de ensayo, mientras que los lotes $t=5$, son los que presentan menos porcentaje disuelto, independientemente de la presión de compactación.

En cuanto a los datos de disolución a tiempo de molienda constante, en general, las graficas muestran un comportamiento uniforme en el que las curvas se suavizan conforme aumenta la presión de compactación. Las curvas de disolución correspondiente a los comprimidos elaborados con el lote de aceclofenaco de molienda 5 minutos son las que presentan una pendiente mayor, lo que ratifica que su disolución es más lenta, aunque tras 30 minutos de ensayo el porcentaje disuelto es comparable al de cualquiera de los tres lotes restantes.

Bibliografía

1. Van der Watt JG, Int J Pharm, 36, 51 (1987).
2. Veessler S, Boistelle R, Delacourte A, Guyot JC y Guyot-Hermann AM, Drug Dev Ind Pharm, 18 (5), 539 (1992).
3. Kassem AA, Sakr A y Mesiha M, Manuf Chem Aer News, 8, 24 (1972).
4. Eriksen S, Pauls J y Swintosky J, J Pharm Sci 57, 497 (1968).
5. McKenna A y Mccaferty DF, J Pharm Pharmacol, 34, 327 (1981).
6. Avila EE, Suihko E, Muñoz Ruiz A, Jiménez-Castellanos MR, Justo A, Cucala J, Ketolainen J y Paronen P. 3rd European Congress of Pharmaceutical Sciences, Edimburgo, 1996.
7. Avila EE, Suihko E, Muñoz Ruiz A, Jiménez-Castellanos MR, Justo A, Cucala J, Ketolainen J y Paronen P, III Cong. Nacional de la A.D.F.G. y II Cong. Hispano-Luso de Liberación Controlada de Medicamentos, Tenerife, 1997.
8. Fukuoka E, Terada K, Makita M y Yamamura S, Chem Pharm Bull, 41:1636 (1993)
9. Farmacopea Europea 3a Edición, 1995.
10. Kinasevich RS, Crabtree DD, Meloy TP, Fuersteneau DW. Trans. AIME, 229: 207 (1964)
11. Barnett MI, Sims EE. Int. J. Prod Tech & Prod Mfr, 4:59 (1983)
12. Shirakura O, Yamada M, Hashimoto Ishimaru S, Takayama K, Nagai T. Drug Dev Ind Pharm, 17, 471 (1991).
13. Parrot EL. J Pharm Sci, 63: 813 (1974)
14. Muñoz Ruiz A y Paronen P. Int J Pharm, 148:33 (1997).