

PROPUESTA DE MEJORA EN LA FARMACOPEA EUROPEA SOBRE LOS COMPRIMIDOS DISPERSABLES Y LAS TABLETAS LIOFILIZADAS

Carmen Trives y Luis Alberto del Río

Sección de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad San Pablo-CEU. Crta. Boadilla del Monte, Km. 5,300. 28668 Boadilla del Monte, Madrid. España.

Introducción

Define nuestra farmacopea a los comprimidos dispersables como comprimidos no recubiertos o de cubierta pelicular que están destinados a dispersarse en agua antes de su administración, originando una dispersión homogénea (1). Sin embargo, en la realidad, pueden no llegar a dispersarse en agua sino ingerirse directamente si así se desea, como por otro lado, la posibilidad de su recubrimiento pelicular dificulta notoriamente sus características de dispersión conforme a lo esperado. Además, se presentan diversas lagunas técnicas que creemos que hacen necesaria una mejor regulación de sus especificaciones de calidad y cuando en la Farmacopea Norteamericana (2) no se hace mención de esta forma farmacéutica ni se incluye monografía alguna.

Por otro lado, las tabletas liofilizadas, de presencia conocida en el mercado farmacéutico, no se encuentran en las farmacopeas ni tampoco han sido clasificadas en la Tecnología Farmacéutica por sus especiales características de dispersión y de fabricación (e.g. liofilización).

El objetivo de la presente investigación es una propuesta de mejora técnica al estudiar en los comprimidos dispersables la posible influencia del amplio rango de temperaturas establecido por la Farmacopea Europea (1) en la robustez de los valores de tiempo de disgregación así hallados y proponer las anteriores condiciones metodológicas por inexistentes para el ensayo de finura de la dispersión.

Materiales y Métodos

Muestras: Se elige una representación del mercado español actual que agrupa especialidades farmacéuticas de comprimidos dispersables y tabletas liofilizadas en todos los casos distintas en principios activos, dosis y masa.

Medio de dispersión: Agua desmineralizada.

Equipos: baño termostatzado Selecta; equipo de disgregación Pharma Test PTZ; agitador magnético IKA - RC basic; tamiz Retsch 710 μm .

Ensayo de disgregación: según la Farmacopea Europea (1) conforme al definido en el ensayo de disgregación de comprimidos y cápsulas, utilizando agua desmineralizada a 15-25°C. Se deben disgregar en un tiempo máximo de 3 minutos.

Para verificar la solidez de las condiciones del ensayo de disgregación se realiza la investigación a $15 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $20 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ estableciendo el tiempo de disgregación final de todas las unidades para poder llevar a cabo un estudio comparativo. El ensayo se realiza por triplicado y se aplica la prueba de Contraste de Friedman.

Ensayo de finura de la dispersión: según la Farmacopea Europea (1), se realiza colocando dos comprimidos en 100 mL de agua desmineralizada y agitando hasta su dispersión completa. Se considera el producto conforme cuando se obtiene una dispersión homogénea que pasa a través de un tamiz cuya apertura nominal es de 710 μm .

Resultados y Discusión

Los resultados obtenidos en el ensayo de disgregación se indican en la Tabla 1 (en la forma de su mediana y rango). Todos los comprimidos dispersables cumplen especificaciones y, además, se ha observado que existen diferencias significativas dependiendo de la temperatura del ensayo.

El cumplimiento de las especificaciones por parte de las tabletas liofilizadas presenta una fuerte dependencia de la temperatura del ensayo lo que en cierta medida es razonable al ser preparados de disgregación en la cavidad bucal.

Tabla 1. Resultados del ensayo de disgregación en los comprimidos dispersables y tabletas liofilizadas a las temperaturas de 15, 20 y 25°C.

| Comprimidos dispersables */ Tabletas liofilizadas ** | Tiempo de disgregación (s) | | |
|---|----------------------------|------------------|-----------------|
| | 15± 0,5 C | 20± 0,5°C | 25± 0,5°C |
| Dolo voltaren® (Diclofenaco)* | 59 (59-72) | 43 (39-46) | 38 (31-46) |
| Dolotren® (Diclofenaco)* | 58 (42-59) | 45 (42-57) | 40 (36-44) |
| Lamictal® (Lamotrigina)* | 15 (15-16) | 14 (13-14) | 12 (11-13) |
| Adofen® (Fluoxetina)* | 120 (104-124) | 87 (79-95) | 75 (65-80) |
| Prozac® (Fluoxetina)* | 127 (94-130) | 89 (83-119) | 79 (72-85) |
| Listran® (Nabumetona)* | 104 (85-108) | 64 (55-82) | 60 (48-62) |
| Feldene® (Piroxicam)* | 36 (36-37) | 31 (31-34) | 28 (27-30) |
| Piroxicam cinfa® (Piroxicam)* | 63 (57-75) | 48 (47-54) | 39 (38-42) |
| Sasulen® (Piroxicam)* | 41 (40-50) | 37 (33-44) | 31 (29-31) |
| Okal® (Acido acetilsalicílico)* | 36 (30-36) | 30 (28-30) | 30 (29-34) |
| Feldene® Flas® (Piroxicam)** | 2111 (1652-2602) | 360 (323-373) | 109 (64-132) |
| Tamin® Rapidis (Famotidina)** | 765 (255-980) | 85 (66-98) | 77 (48-121) |

De esta manera, deberá establecerse en nuestra farmacopea una condición más selectiva de trabajo así como, inicialmente, más conservadora y sencilla para estandarizar la metodica. Sugerimos la de 25°C ± 0.5°C.

En lo que respecta al ensayo de finura de la dispersión y dado que la temperatura, el tiempo y el modo de agitación definibles y necesarios para el curso del ensayo no se indican en la citada farmacopea realizamos por triplicado el ensayo a 25°C y con 3 minutos de agitación a 60 r.p.m. como valores relacionados con los del tiempo de disgregación y el tiempo de agitación de 3 minutos.

Tal y como se aprecia en la Tabla 2, debe destacarse la no conformidad en 7 de las 10 marcas de comprimidos dispersables lo que podría ser debido a la insuficiente estandarización del método. El hecho de que no se consiga un resultado satisfactorio para los productos Listran® y Okal®, los cuales presentan una masa elevada, puede deberse a que los 100 mL de la prueba no sean suficientes para dispersar la masa que poseen estos comprimidos lo que confirma la necesidad de fijar unas condiciones adicionales más para estandarizar el ensayo y así controlar de manera más discriminativa la calidad de los comprimidos dispersables.

Tabla 2. Resultados del ensayo de finura de la dispersión en los comprimidos dispersables y tabletas liofilizadas examinados.

| Comprimidos Dispersables * / Tabletas liofilizadas ** | Masa media | Finura de la dispersión |
|--|------------|-------------------------|
| Dolo voltaren® (Diclofenaco)* | 257,3 mg | Conforme |
| Dolotren® (Diclofenaco)* | 308,8 mg | No conforme |
| Lamictal® (Lamotrigina)* | 63,7 mg | Conforme |
| Adofen® (Fluoxetina)* | 314,1 mg | No Conforme |
| Prozac® (Fluoxetina)* | 308,7 mg | No Conforme |
| Listran® (Nabumetona)* | 2411,0 mg | No conforme |
| Feldene® (Piroxicam)* | 554,1 mg | Conforme |
| Piroxicam cinfa® (Piroxicam)* | 513,9 mg | No Conforme |
| Sasulen® (Piroxicam)* | 301,9 mg | No conforme |
| Okal® (Acido acetilsalicílico)* | 861,3 mg | No conforme |
| Feldene® Flas® (Piroxicam)** | 53,9 mg | No conforme |
| Tamin® Rapidis (Famotidina)** | 37,1 mg | No conforme |

Por ello, resulta, también, interesante tener en cuenta la masa del comprimido a la hora de fijar el volumen de dispersión del ensayo fijando un valor de corte hasta una masa de 650 mg (ya usado en la farmacopea para los ensayos de disolución, friabilidad y masa) con un primer volumen de dispersión de 100 mL y aumentar el volumen de 100 en 100 mL por cada correspondiente aumento de peso en dicha cantidad. Los resultados obtenidos con esta propuesta en lo que afecta a Listran® y Okal® (Tabla 3) ponen más claramente de manifiesto su no conformidad.

Aún cuando las tabletas liofilizadas ensayadas no cumplen tampoco con este ensayo de reconstitución previa en agua en lo que respecta al grado de dispersión en medios acuosos puede

ponerse en duda la utilidad de dicho ensayo cuando esta forma farmacéutica es de disgregación bucal.

Tabla 3. Resultados del ensayo de finura de la dispersión de los comprimidos dispersables de más de 650 mg de peso por unidad

| Comprimidos dispersables | /asa media | Volumen dispersión | Finura de la dispersión |
|--------------------------------|------------|--------------------|-------------------------|
| Listran® (Nabumetona) | 2411,0 mg | 400 mL | No Conforme |
| Okal® (Ácido acetilsalicílico) | 861, 3 mg | 200 mL | No conforme |

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Farmacopea Española 2ª Edición, Farmacopea Europea 4ª Edición. Boletín Oficial del Estado. Madrid (2002).

2. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The United States Pharmacopeia 25th edition & The National Formulary 20th edition. Rockville, USA (2002).

Autor de contacto:

Carmen Trives

trilombar@ceu.es

*Sección de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud.
Universidad San Pablo-CEU*

Crta. Boadilla del Monte, Km. 5,300.

28668 Boadilla del Monte, Madrid. España.

Tel.: 913 72 47 32

Fax: 913 51 04 75