

Productos Naturales

Universidad de La Habana. Facultad de Farmacia y Alimentos

QUITINA Y CARBOXIMETILQUITOSANA COMO AGENTES DESINTEGRANTES

Sol A. Fernández Monagas,¹ María D. Rodríguez Albadalejo,² Ofelia Bilbao Revoredo³ y Olga M. Nieto Acosta³

RESUMEN

Se realizó un estudio comparativo de la quitina y la carboximetilquitosana como agentes desintegrantes, y se evaluó la influencia ejercida por el método empleado en la elaboración de las tabletas sobre la actividad desintegrante de ambos polímeros. La quitina presentó buenas características como agente desintegrante independientemente del método utilizado en la elaboración de las tabletas, mientras que la actividad desintegrante de la carboximetilquitosana fue afectada por el proceso de granulación.

Descriptor DeCS: QUITINA/análogos & derivados; QUIMICA FARMACEUTICA/métodos; COMPRIMIDOS.

En la Industria Farmacéutica cubana los agentes desintegrantes utilizados en la preparación de formas sólidas son productos importados, por lo cual resulta de interés la valoración de sustancias de producción nacional que presenten esta acción.

Entre estas sustancias se encuentran la quitina (polímero que se obtiene de subproductos de la industria pesquera) y la carboximetilquitosana en la cual la presencia de grupos carboximetilo le confiere

cierta semejanza estructural con el explotab, que constituye una de las sustancias más utilizadas con esta finalidad por su alta eficacia.

En el presente trabajo son utilizados la quitina y la carboximetilquitosana en tabletas preparadas por el método húmedo tradicional. En el caso de las tabletas elaboradas por vía seca se comparan ambas sustancias con el explotab en los niveles en que este último se emplea industrialmente. En el método húmedo las

¹ **Master en Ciencias. Profesora Auxiliar.**

² **Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.**

³ **Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Profesora Titular.**

tabletas fueron elaboradas mediante el proceso tecnológico para tabletas de papaver del laboratorio farmacéutico "Oriente", el cual utiliza como agente desintegrante almidón de maíz en el 10 %, que es sustituido por quitina o carboximetilquitosana.

MÉTODOS

La quitina empleada se suministró por los laboratorios "Mario Muñoz" del Ministerio de Salud Pública y la carboximetilquitosana se obtuvo en los laboratorios de la Facultad de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana.

Los granulados se prepararon según el método húmedo tradicional. El análisis granulométrico se realizó por tamización con tamices de 630 a 71 μm . La velocidad de flujo se calculó mediante la ecuación de V.I. Iegorova; el ángulo de reposo se determinó según la técnica de M.L. Iezersky; la densidad aparente por el método de las probetas (por asentamiento) y la densidad real por el método de prensa (Iraizoz A. Utilización de la dextrana técnica cubana en tabletas. Tesis para la obtención del grado de Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Leningrado, URSS, 1985:205). El porcentaje de porosidad fue calculado según N. Martin (Fundamentos de físico-química para farmacia y biología, 1970). El porcentaje de humedad se determinó por pérdida de peso mediante desecación en estufa a 100 °C.

En la evaluación tecnológica de las tabletas se tuvieron en cuenta las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas: peso promedio, altura, dureza, friabilidad y la relación dureza-friabilidad (HFR), las que fueron determinadas según la metodología indicada (Iraizoz A, Barrios MA, Bilbao O. Fundamentos de tecnología farmacéutica II. La Habana, Ministerio de Educación Superior; 1990).

El tiempo de desintegración se determinó según la USP XXII¹ con un digestor analógico Erweka ZT-4.

Las pruebas de disolución se realizaron según la USP XXII,² con el empleo de un disolutor Erweka acoplado a un

espectrofotómetro Pye Unicam.

Se prepararon 7 formulaciones para la compresión directa, donde variaba el porcentaje de desintegrante de la forma siguiente:

<i>Formulación</i>	<i>Desintegrante</i>
I	0 %
II	1 % quitina
III	1,5 % quitina
IV	1 % explotab
V	1,5 % explotab
VI	1 % carboximetilquitosana
VII	1,5 % carboximetilquitosana

Se prepararon 3 formulaciones por el método húmedo tradicional, donde variaba el tipo de desintegrante de la forma siguiente:

<i>Formulación</i>	<i>Desintegrante</i>
I	10 % almidón de maíz
II	10 % quitina
III	10 % carboximetilquitosana

RESULTADOS

Según la prueba de Kolmogorov-Smirnov para el análisis granulométrico de cada formulación, la desviación máxima no resultó significativa, lo que indica que no se aleja de la normalidad.

En la tabla 1 se reflejan los resultados de las propiedades físico-químicas y tecnológicas de los polvos elaborados para la compresión directa.

De las 7 formulaciones estudiadas para la velocidad de flujo se obtuvieron valores superiores a 7 g/cm²/s, excepto en las formulaciones IV y V, las cuales contenían explotab como agente desintegrante, lo cual pudo deberse a que el clorhidrato de papaverina es un fármaco que no presenta buenas propiedades de flujo, por lo que industrialmente para la

TABLA 1. *Propiedades físico-químicas y tecnológicas de los granulados. Método seco*

Parámetros	Formulación						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Velocidad de flujo (g/cm ² /s)	7,4	7,9	7,5	No	No	7,8	7,3
Ángulo de reposo (°)	23,1	21,2	23,8	-	-	23,4	24,0
Densidad aparente (g/cm ³)	0,89	0,88	0,89	0,88	0,87	0,89	0,90
Densidad real (g/cm ³)	1,61	1,62	1,62	1,62	1,62	1,63	1,61
Porosidad (%)	44,6	46	45,2	45,8	46,3	45,2	44,3

elaboración de estas tabletas se recurre al método húmedo tradicional. Por otra parte, el explotab empleado presentaba un tamaño de partícula extremadamente pequeño, lo cual pudo contribuir a este resultado, unido a que esta sustancia no posee un marcado carácter deslizante.

En la tabla 2 se reportan los valores de las determinaciones realizadas a los 3 granulados obtenidos por el método húmedo, que incluyen el contenido de humedad correspondiente a cada formulación, y se observa que para la tercera, la humedad fue la mayor, lo cual pudo deberse a la

Tabla 2. *Propiedades físico-químicas y tecnológicas de los granulados. Método húmedo*

Parámetro	Formulación		
	I 10 % almidón de maíz	II 10 % quitina	III 10 % carboximetilquitosana
Velocidad de flujo (g/cm ² /s)	8,8	8,9	9,8
Ángulo de reposo (°)	24,1	25,0	23,3
Densidad aparente (g/cm ³)	0,553	0,569	0,594
Densidad real (g/cm ³)	1,268	1,270	1,248
Porosidad (%)	56,39	55,70	52,46
Humedad (%)	4,11	3,32	6,25

higroscopicidad de la carboximetilquitosana. Para la velocidad de flujo los 3 granulados cumplieron con este parámetro, de manera que se destacó la que tiene como agente desintegrante carboximetilquitosana. Los restantes parámetros presentan valores adecuados para cada formulación.

Las características de las tabletas elaboradas por el método seco se muestran en la tabla 3. Tanto el peso como la altura presentaron valores similares para todas las formulaciones. Los valores obtenidos para la dureza se encontraban en un rango de 3,9-4 kgf Erweka, aceptable para estas formulaciones. En cuanto a la friabilidad, puede decirse que las tabletas obtenidas por este método presentaron valores inferiores al permisible (3 %); no obstante, pudieron obtenerse mejores resultados de haberse empleado un punzón biselado, ya que en su elaboración se utilizó un punzón plano que propició el desgaste de los bordes de éstas. Para el tiempo de desintegración se observa que en la formulación de referencia se obtuvo un tiempo mayor

TABLA 3. *Propiedades tecnológicas de las tabletas. Método seco*

Parámetro	Formulación						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Peso (mg)	348	347	345	347	348	346	347
Altura (mm)	3,45	3,46	3,45	3,44	3,42	3,44	3,45
Dureza (kgf-Erw)	3,92	3,99	3,97	3,97	4,03	3,99	3,92
Friabilidad (%)	2,44	2,24	2,10	2,01	1,97	1,89	1,94
HFR	1,47	1,78	1,89	1,96	2,04	2,10	2,03
Tiempo de desintegración (min)	> 60	2,30	1,40	0,28	0,22	1,30	1,10
% disuelto	-	92,6	92,4	94,2	96,6	92,1	94,8

de 60 min, lo cual es el lógico resultado de la no utilización de desintegrante, por lo que puede señalarse que las sustancias presentes en las tabletas no son capaces de provocar el efecto de desintegración en un medio acuoso, sin la presencia de un agente que facilite este proceso.

En la tabla 4 se presentan los resultados correspondientes a las determinaciones realizadas a las tabletas elaboradas por el método de granulación húmeda. En cuanto a peso y altura, las tabletas presentaron valores similares, una dureza elevada y muy baja friabilidad; se destaca en este sentido la formulación II, donde se emplea quitina como agente desintegrante. En la prueba de desintegración se observaron resultados similares para la quitina y el almidón de maíz, con un tiempo de desintegración en ambos casos inferior a lo establecido para este fármaco, mientras que para la carboximetilquitosana se obtuvo un tiempo de desintegración elevado.

TABLA 4. *Propiedades tecnológicas de las tabletas. Método húmedo*

Parámetro	Formulación		
	I 10 % almidón de maíz	II 10 % qui- tina	III 10 % carboxi- metilquitosana
Peso (mg)	346,5	348,2	349,0
Altura (mm)	4,29	4,24	4,31
Dureza (kgf-Erw)	6,9	8,2	6,3
Friabilidad (%)	0,14	0,08	0,13
HFR	47,84	100	50,56
Tiempo de desintegración (min)	23,70	23,00	45,30
% disuelto	81,0	86,0	-

DISCUSIÓN

De las tabletas elaboradas por vía seca, las que contenían explotab mostraron el menor tiempo de desintegración; les siguieron en orden las de carboximetilquitosana y finalmente las de quitina. En todos los casos, para cada tipo

de desintegrante, el incremento en la cantidad hasta 1,5 % disminuyó el tiempo de desintegración. No obstante, a pesar de las diferencias que se observan en este parámetro, los agentes evaluados presentaron tiempos de desintegración que pueden considerarse como muy buenos.

En relación con los resultados obtenidos en las pruebas de disolución, los porcentajes de fármaco disuelto estuvieron por encima del 90 % en todos los casos, valores que resultan superiores a lo establecido por la USP XXII para este tipo de evaluación, lo cual corrobora las buenas propiedades de los agentes desintegrantes estudiados.

El tiempo de desintegración elevado obtenido para las tabletas preparadas con carboximetilquitosana por vía húmeda, puede atribuirse a la influencia de las propiedades físico-químicas de esta sustancia, lo que provocó un incremento del volumen de las tabletas y la formación de una barrera gelificada en el borde de ellas, que dificultó su desintegración.

Tanto las tabletas que contenían quitina como las que contenían almidón de maíz, mostraron valores para el porcentaje de disolución superiores al 80 %, que es el límite establecido por la USP XXII, por lo que se puede demostrar la efectividad de la quitina como desintegrante.

El análisis de los resultados obtenidos pone de manifiesto la superioridad de la quitina sobre la carboximetilquitosana, como agente desintegrante cuando se utiliza el método húmedo.

Con el método seco se lograron tiempos de desintegración excelentes para ambos polímeros, por lo que consideramos que desde el punto de vista económico no se justifica el empleo de la carboximetilquitosana como agente desintegrante, ya que para obtener esta sustancia se requiere de un proceso de síntesis a partir de la quitina, que encarece el procedimiento.

SUMMARY

A comparative study of chitin and carboxymethylchitosan as disintegrating agents was made. The influence exerted by the method used in the preparation of the tablets on the disintegrating activity of both polymers was evaluated. Chitin proved to have good characteristics as a disintegrating agent independently of the method used to make tablets. The disintegrating activity of carboxymethylchitosan was affected by the granulation process.

Subject headings: CHITIN/analog & derivatives; CHEMISTRY, PHARMACEUTICAL/methods; TABLETS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United States Pharmacopoeial Convention. USP XXII: United States Pharmacopoeia. Rockville: Mack Printing; 1990:1577.
2. United States Pharmacopoeial Convention. USP XXII: United States Pharmacopoeia. Rockville: Mack Printing; 1990:1014.

Recibido: 15 de diciembre de 1997. Aprobado: 12 de febrero de 1998.

MSc. *Sol A. Fernández Monagas*. Universidad de La Habana. Facultad de Farmacia y Alimentos. San Lázaro y L, El Vedado, municipio Plaza de La Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.