

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos

ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN DEL CITRATO DE DIETILCARBAMAZINA

Rafael León Rodríguez,¹ Alexander González Calzadilla,² Luis Martínez Álvarez³ y Yamilka Roberto Cordovés⁴

RESUMEN

Se realizó el estudio de preformulación del citrato de dietilcarbamazina con el objetivo de conocer las características físico-químicas y tecnológicas de este fármaco para el posterior desarrollo de una tableta de 50 mg de dosis, el cual incluyó la determinación del tamaño de partícula micronizada y sin micronizar según el método de microscopía óptica, de manera que quedó demostrado la influencia que presenta éste en la disolución del fármaco *in vitro*. Se efectuó el estudio de incompatibilidad principio activo-excipientes mediante el método de calorimetría diferencial de barrido; no se encontró ninguna interacción entre éstos, en las condiciones de trabajo experimentales. Se estudiaron otras propiedades físico-químicas y tecnológicas del fármaco.

Descriptores DeCS: DIETILCARBAMACINA/química; FILARICIDAS/química; QUIMICA FARMACEUTICA.

La dietilcarbamazina es un fármaco que se emplea eficazmente en el tratamiento de infecciones producidas por filarias, como *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa* y *Onchocerca volvulus*.

Este medicamento también se utiliza en el tratamiento de la larva migrans cutánea y para combatir las infecciones producidas por Eosinofilia tropical, causando rápida desaparición de los síntomas.¹

El objetivo del presente trabajo es obtener la mayor información del principio

activo con la finalidad de trazar una estrategia correcta para el posterior desarrollo de la formulación.

En este estudio de preformulación se analizan, fundamentalmente, parámetros físico-químicos de la dietilcarbamazina, como el tamaño de partículas mediante el método de la microscopía óptica, la posible incompatibilidad principio activo-excipientes según el método de calorimetría diferencial de barrido, así como otras propiedades del fármaco.

¹ Investigador Auxiliar.

² Aspirante a Investigador.

³ Investigador Agregado.

⁴ Licenciada.

MÉTODOS

Los materiales empleados fueron los siguientes:

- Citrato de dietilcarbamazina de la firma Grace Rexolin, Suiza, con especificaciones de calidad según Farmacopea USP edición XXII, Farmacopea Británica 88.
- Excipientes para la elaboración de tabletas según especificaciones de calidad de la Farmacopea USP edición XXIII; lactosa monohidratada, almidón de maíz, sodio almidón glicolato, polivinilpirrolidona K-25 y estearato de magnesio.

Ensayo de disolución. La técnica analítica utilizada para este ensayo responde a los requerimientos de la Farmacopea USP XXIII,² en la cual se emplea un disolutor ERWEKA de 6 plazas con baño termostataado.

Parámetros.

- Volumen: 900 mL de agua desionizada y desgasificada.
- Aparato: No 2, 50 r.p.m.
- Tiempo: 45 min.
- Límite: no menos del 75 % (Q) de la cantidad declarada, se disuelve en 45 min.

Determinación del tamaño de partícula por microscopía óptica. Esta determinación fue realizada en un microscopio óptico OLYMPUS, modelo BH-2, con un aumento del objetivo 100 X, aumento del ocular 10 X, y 1 µm como unidad de la escala.

Las muestras de materia prima micronizadas y sin micronizar fueron suspendidas en petrolato líquido, con el empleo de un agitador magnético IKA.

Las medidas se realizaron teniendo en cuenta las consideraciones siguientes.

Se tomaron como mínimo 15 campos de medición, se midieron 100 partículas de forma tal que una misma partícula no fuera medida 2 veces, para lo cual éstas fueron seleccionadas siguiendo una dirección horizontal y pasando por el centro de ellas.

Estudio de incompatibilidades principio activo-excipientes. Esta determinación fue realizada en un equipo de análisis térmico TA-3000 de la firma METTLER con una celda térmica DSC 20. Primeramente se estudiaron cada una de las sustancias por separado y posteriormente se prepararon mezclas binarias entre el principio activo y cada uno de los excipientes propuestos en las relaciones siguientes: 1:1, 1:3 y 3:1, respectivamente.

Estas mediciones se efectuaron bajo condiciones estáticas del aire, a una velocidad de calentamiento de 5 °C/min y un rango de temperaturas entre 35 y 300 °C.

Densidad de vertido y asentamiento del principio activo. Con la finalidad de determinar estas propiedades físicas, se pesaron 50,0 g de las muestras sin micronizar y micronizadas y se adicionaron a un cilindro graduado de 100 mL. La densidad de vertido fue calculada a partir del volumen ocupado por el sólido.

Para determinar la densidad de asentamiento, el fármaco fue sometido a 3 series de 500 percusiones cada una y dicha densidad fue calculada a partir del volumen final.

Índice de Haussner y determinación del porcentaje de compresibilidad. El índice de Haussner (IH) y el porcentaje de compresibilidad (% C) se calcularon según las ecuaciones siguientes:

$$IH = \frac{\text{densidad de asentamiento}}{\text{densidad de vertido}}$$

$$\% C = \frac{\text{densidad de asentamiento} - \text{densidad de vertido}}{\text{densidad de asentamiento}} \times 100$$

Ángulo de reposo y velocidad de flujo.

Para este ensayo se pesaron 100,0 g del fármaco sin micronizar y micronizado y se adicionaron a un embudo, el cual fue colocado a 10 cm de una superficie plana, obstruyéndose la salida de éste. Al momento de comenzar el ensayo, se accionó el cronómetro y se dejó caer libremente el principio activo, formándose un cono.

Se registra el tiempo de caída, posteriormente se mide la altura del cono así como su radio.

El ángulo de reposo fue calculado a partir de la ecuación siguiente:

$$\alpha = \text{arc tang } \frac{h}{r}$$

donde:

h: es la altura del cono (cm).

r: es el radio del cono (cm).

Para el caso de la velocidad de flujo, ésta fue calculada a partir de la ecuación siguiente:

$$V_f = \frac{G}{0,785 d^2 \cdot t}$$

donde:

G: masa (g).

d: diámetro embudo (cm).

t: tiempo de caída (s).

RESULTADOS

*Ensayo de disolución.*² Los resultados de los ensayos de disolución realizados a tabletas de citrato de dietilcarbamazina 50 mg con el principio activo sin micronizar y micronizado se muestran en la tabla 1.

Estos valores corresponden a la media de 6 lecturas.

Dureza: 4-5 kgf.

Límite: No menos del 75 % (Q) se disuelve en 45 min.

*Determinación del tamaño de partícula por microscopía óptica.*³⁻⁵ Los resultados obtenidos en la medición del tamaño de partícula del principio activo citrato de dietilcarbamazina sin micronizar y micronizado se presentan en la tabla 2 y en las figuras 1 y 2.

La comparación de los parámetros calculados correspondientes a la determinación del tamaño de partícula de citrato de dietilcarbamazina sin micronizar y micronizado se presentan en la tabla 3.

Estudio de incompatibilidades.^{6,7} La realización de este estudio entre el fármaco y los excipientes propuestos, es sumamente importante, por que se hace necesario determinar con exactitud la existencia o no de interacciones de tipo físico-químicas entre éstos.

Los resultados obtenidos a partir de este estudio son los siguientes:

- El citrato de dietilcarbamazina presenta su señal a 137,8 °C; el rango de temperatura de fusión reportado es de 137 - 143 °C.⁸
- Las mezclas binarias del fármaco con almidón de maíz en las relaciones 1:1, 1:3 y 3:1, presentan la señal de éste a 139,4; 139,2 y 139,7 °C respectivamente; no se presentan corrimientos de las señales tanto del principio activo como del excipiente.
- Las mezclas binarias del fármaco con lactosa monohidratada en las relaciones 1:1, 1:3 y 3:1, presentan la señal de ésta a 135,4; 142,1 y 137,4 °C respectivamente; no se presentan corrimientos de las señales tanto del principio activo como del excipiente.

TABLA 1. Resultados de los ensayos de disolución

Ensayo	L-1	L-2	L-3	
Disolución inicial	90,0 %	87,5 %	88,3 %	Sin micronizar
Disolución a los 12 meses	88,4 %	85,2 %	86,0 %	
Lotes	1001	2001	2002	
Disolución inicial	99,3 %	100,4 %	98,6 %	Micronizado
Disolución a los 12 meses	95,4 %	92,6 %	96,4 %	

TABLA 2. Resultados de la determinación del tamaño de partícula

Límite de clases (μm)	No. de partículas	Porcentaje retenido	Porcentaje acumulado	
0,0 - 5,0	5	5	5	Sin micronizar
5,0 - 10,0	5	5	10	
10,0 - 15,0	20	20	30	
15,0 - 20,0	55	55	85	
20,0 - 25,0	10	10	95	
25,0 - 30,0	5	5	100	
0,0 - 1,0	27	27	27	Micronizado
1,0 - 2,0	64	64	91	
2,0 - 3,0	9	9	100	

TABLA 3. Comparación de los parámetros calculados correspondientes a la determinación del tamaño de partícula y otras propiedades físico-químicas y tecnológicas

Parámetros	Sin micronizar	Micronizada
Diámetro medio (No) (mym)	16,3	1,3
Diámetro medio (Vol-Sup) (mym)	19,0	1,7
Superficie específica (g/cm^2)	2 244,8	2 899,8
Densidad vertido (g/cm^3)	0,507	0,437
Densidad asentamiento (g/cm^3)	0,584	0,517
Índice de Haussner	1,151	1,183
Porcentaje de compresibilidad	13,184	15,473
Velocidad de flujo ($\text{g}/\text{cm}^2\text{s}$)	14,20	4,34
Ángulo de reposo (a)	23,68	29,59

- Las mezclas binarias del fármaco con sodio almidón glicolato, en las relaciones 1:1, 1:3 y 3:1, presentan la señal de éste a 137,0; 137,0 y 137,6 °C respectivamente; no se presentan corrimientos de las señales tanto del principio activo como del excipiente.
- Las mezclas binarias del fármaco con polivinipirrolidona K-25 en las relaciones 1:1, 1:3 y 3:1 presentan la señal del fármaco a 139,6; 139,7 y 138,9 °C; no se presentan corrimiento de las señales tanto del fármaco como del excipiente.
- Las mezclas binarias del fármaco con estearato de magnesio en las relaciones 1:1, 1:3 y 3:1, presentan la señal de éste a 138,0; 138,0 y 138,2 °C respectivamente; no se presentan corrimientos de las señales tanto del principio activo como del excipiente.

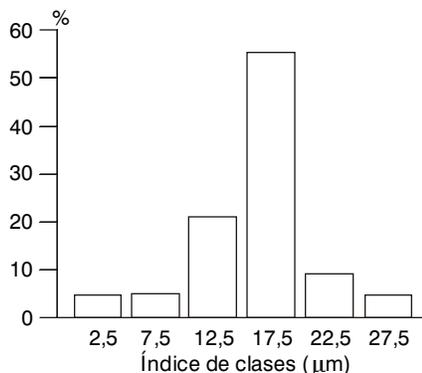


FIG. 1. Histograma de frecuencia de citrato de dietilcarbamazina sin micronizar.

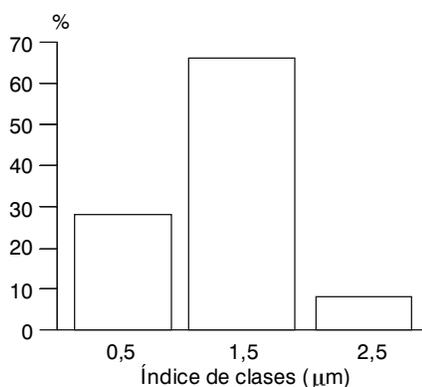


FIG. 2. Histograma de frecuencia de citrato de dietilcarbamazina micronizado.

- Las temperaturas de fusión de los excipientes empleados no fueron modificadas por la presencia del fármaco.
- No aparecieron nuevas señales en los termogramas obtenidos, tanto del fármaco solo, excipientes solos, así como en las mezclas binarias estudiadas.

Otras propiedades físico-químicas y tecnológicas.^{5,9} En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos. Éstos corresponden a la media de 3 lecturas.

DISCUSIÓN

Ensayo de disolución. Siendo el citrato de dietilcarbamazina un fármaco reportado como soluble en agua,² los resultados obtenidos de los ensayos de disolución (tabla 1) realizados a tabletas que contienen el principio activo sin micronizar, independientemente que cumplen con los límites establecidos para este producto,² requieren un tratamiento de micronización con el objetivo de lograr un tamaño de partículas adecuado, que permita mejorar estos resultados sin la necesidad de emplear otras sustancias auxiliares como los agentes tensioactivos y por consiguiente incrementar la biodisponibilidad de este principio activo. El tamaño de partículas recomendado se enmarca en un rango de hasta 3,0 µm, y la mayor población de partículas se encuentra en el rango comprendido entre 1,0 y 2,0 µm, según se muestra en el histograma de frecuencia (fig. 2).

Estas tabletas fueron elaboradas manteniendo constante la dureza para ambos casos, en un valor comprendido entre 4 y 5 kgf, con el objetivo de mantener constante dicho parámetro y de esta forma eliminar la influencia que ésta ejerce en la disolución.

*Determinación del tamaño de partícula por microscopía óptica.*³⁻⁵ De los resultados obtenidos podemos plantear (tabla 2):

- Existe una gran dispersión en el tamaño de partícula del producto sin micronizar, la cual se mueve en un rango de hasta 30,0 µm, y presenta mayor porcentaje poblacional en el rango comprendido entre 15,0 y 20,0 µm, como se puede observar en el histograma de frecuencia (fig. 1).
- Una vez efectuada la micronización se reduce considerablemente esta dispersión, la cual se mueve en un rango

de hasta 3,0 μm , y presenta el mayor porcentaje poblacional entre 1,0 y 2,0 μm , como se puede observar en el histograma de frecuencia (fig. 2).

- El valor del diámetro medio numeral disminuye al micronizarse la droga, con una diferencia en valores del orden de 15 μm^5 (tabla 3).
- El valor del diámetro medio volumen-superficie también se ve disminuido en 217,3 μm , lo cual trae aparejado un incremento en la superficie específica, en el orden de 655 g/cm^2 tal como debiera esperarse según lo reportado en la literatura⁵ (tabla 3).

Estudio de incompatibilidades. Del estudio realizado se demuestra que no se presenta ninguna incompatibilidad entre este principio activo y los excipientes empleados dentro del margen de error experimental de este método, y en las condiciones de trabajo establecidas, no aparecen desplazamientos de las señales, ni aparición de nuevas señales, tanto del principio activo y excipientes estudiados independientemente, así como para el caso de las mezclas binarias preparadas.^{6,7}

En el caso del principio activo se observa una señal correspondiente al efecto

endotérmico a la temperatura de fusión de éste.

Otras propiedades físico-químicas y tecnológicas. Las propiedades de flujo del fármaco en forma de polvo es un parámetro importante dentro de un estudio de preformulación, máxima cuando ésta se encuentra micronizada.⁹

Tomando en consideración las relaciones existentes entre ángulo de reposo, porcentaje de compresibilidad e índice de Haussner con las propiedades de flujo del fármaco,^{5,9} podemos concluir que este principio activo posee buenas propiedades de flujo micronizado, pero éstas se verán mejoradas al utilizar un agente aglutinante en la formulación.

Nótese que el resultado obtenido en la determinación del porcentaje de compresibilidad está en relación inversa con la fluidez del material, es decir, con un resultado de este parámetro inferior al 21 % estos materiales son considerados como de flujo libre.^{5,9}

En cuanto a los valores obtenidos del ángulo de reposo, éste se encuentra dentro de los límites establecidos (entre 25 y 30 °), lo que le confiere al material buenas características de flujo³ (tabla 3).

SUMMARY

The study of diethylcarbazine citrate preformulation with a view to finding out the physico - chemical and technological characteristics of this pharmaceutical for further production of a 50 mg tablet was performed. This study included the determination of the size of micronized and non-micronized particles by optical microscopy in which the influence of size on the pharmaceutical dissolving in vitro was shown. Drug - excipient incompatibility was analysed using differential scanning calorimetry and no interaction was found under experimental working conditions. Other physico-chemical & technological properties of this pharmaceutical were examined.

Subject headings: DIETHYCARBAMAZINE/chemistry; FILARCIDES/chemistry; CHEMISTRY, PHARMACEUTICAL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martindale W. The extra pharmacopoeia. 30 ed. London: The Pharmaceutical, 1993:41.
2. The United States Pharmacopoeia. 23 ed. Rookville: Convention; 1995;503.
3. Iraizos A, Bilbao O, Barrios MA: Conferencias de tecnología farmacéutica II. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1990;106-8.
4. Lieberman HA, Lachman L. Preformulation testing. New York: Marcel Dekker; 1981;vol 1:120-2.
5. Wells JI. Pharmaceutical preformulation: the physico-chemical properties of drug substances. Chichester: Ellis Horwood; 1987:14.
6. Botha SA, Loter AT. Compatibility study between atenolol and tablet excipients using differential scanning calorimetry. Drug Dev Ind Pharm 1990;16(12):1945-54.
7. Hartauer KJ, Guillory JK. A comparison of diffuse reflectance FT-IR spectroscopy and differential scanning calorimetry in the characterization of drug-excipient interaction. Drug Dev Ind Pharm 1991;17(4):617-30.
8. The Merck Index. 11 ed. Rahway: Merk, 1989:492.
9. Wadke DA, Jacobson H. Pharmaceutical dosage forms. Tablets, in preformulation testing. Philadelphia: Lea and Febiger; 1981;vol.1:16.

Recibido: 21 de diciembre de 1998. Aprobado: 29 de enero de 1999.

Lic. *Rafael León Rodríguez*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. 19 de mayo No.13 esquina a Amezaga, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.