

# STUDIUL PROPRIETĂȚILOR FIZICE ALE COMPRIMATELOR ORODISPERSABILE CU MALEAT DE CLORFENIRAMINĂ

Octavian Diug<sup>1</sup>, Baroud Allaa M. Fathi<sup>2</sup>, Eugen Diug<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorul de Tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic al Centrului științific în domeniul medicamentului, <sup>2</sup> Catedra Tehnologia medicamentelor USMF „Nicolae Testemițanu”

## Summary

### *Study of the physical properties of chlorpheniramine maleate orodispersible tablets*

Were investigated physical properties of chlorpheniramine maleate with tablets orodispersible. It is observed that with increasing porosity tablet compression pressure value decreases. Simultaneously increases the tablet disintegration time for all methods of determination. A higher capacity of water absorption is observed in the first 3 minutes, all the compression values. Appreciable volume changes observed in the tablets obtained from the pressure of 120 N and croscarmellose sodium concentration of 30%, the volume increased 6 times.

## Rezumat

Au fost cercetate proprietățile fizice ale comprimatelor orodispersabile cu maleat de clorfeniramină. S-a observat că, odată cu creșterea valorii presiunii de comprimare porozitatea comprimatelor scade. Concomitent crește timpul de dezagregare al comprimatelor, pentru toate metodele de determinare. O capacitate mai mare de absorbție a apei se observă în primele 3 minute, la toate valorile presiunii de comprimare. Modificări de volum mai apreciabile se observă la comprimatele obținute la valoarea presiunii de 120 N și o concentrație a croscarmelozei sodice de 30%, la care volumul s-a mărit de 6 ori.

## Actualitatea

Pentru comprimatele orodispersabile sunt importanți așa parametri ca: timpul de dezagregare, rezistența mecanică și porozitatea. Rezistența mecanică și porozitatea comprimatelor sunt factori interdependenți. Deoarece comprimatele orodispersabile trebuie să fie dezagregate în cavitatea bucală în timp scurt, de la câteva zeci de secunde până la circa 2 minute, ele trebuie să posede o porozitate înaltă, dar totodată și o rezistență mecanică suficientă. Acești parametri, în mare măsură depind de valoarea presiunii aplicate la comprimare.

**Obiectivul** acestui studiu a fost de a evalua influența presiunii de comprimare asupra rezistenței mecanice și porozității comprimatelor orodispersabile cu maleat de clorfeniramină.

## Materiale

Substanța activă: maleat de clorfeniramină (4 mg pe comprimat); substanțe auxiliare: croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, aspartam până la masa de 100 mg. Pentru referință, croscarmeloza sodică a fost înlocuită cu carboximetilceluloza sodică.

## Metode

Comprimatele au fost obținute prin metoda de presare directă la presa hidraulică, la trei valori ale forței de comprimare: 120, 160 și 200 N, diametrul comprimatelor fiind de 6 mm, iar masa unui comprimat de 100 mg.

Rezistența mecanică a comprimatelor la rupere a fost determinată la dispozitivul „hardnes tester TBH 28 ERWEKA Co. LTD”. Timpul de dezagregare al comprimatelor a fost evaluat la dispozitivul „tablet disintegration tester ELECTROLAB ED 2 SAPO” (metoda Ph. Eur., 2004), cu folosirea discurilor de ghidare, metoda propusă de autor (Baroud A.M.F, 2009) și testarea in vivo la voluntari (comprimate placebo).

Porozitatea comprimatelor a fost calculată după formula:

$$\varepsilon = 1 - m/\rho_r \times V_v \times 100 \%$$

„ în care:

$\varepsilon$  - porozitatea, %;

$m$  – masa amestecului de pulberi, g;

$\rho_r$  – densitatea amestecului de pulberi, g/m<sup>3</sup>;

$V$  – volumul comprimatului, m<sup>3</sup>;

Volumul comprimatului este calculat în baza valorilor diametrului, înălțimii și razei convexe a comprimatului, folosind programul computerizat „*Online Tablets Volume Calculator*”, oferit cu amabilitate de firma Notter GmbH, Germania.

Au fost calculate modificările de volum și volumul comprimatelor conform ecuațiilor:

$$V = S \cdot h \quad (1)$$

$$\Delta V = V_{\text{abs.}} - V_{\text{in.}}; \Delta V = S (h_2 - h_1) \quad \text{în care:} \quad (2)$$

$\Delta V$  – diferența de volum, m<sup>3</sup>;

$V_{\text{in.}}$  – volumul inițial al comprimatului, m<sup>3</sup>;

$V_{\text{abs.}}$  – volumul comprimatului după absorbția apei, m<sup>3</sup>;

$S$  – suprafața comprimatului, m<sup>2</sup>;

$h_1$  - înălțimea inițială a comprimatului, m;

$h_2$  - înălțimea comprimatului după absorbția apei, m;

Suprafața comprimatului a fost calculată conform ecuației:

$$S = \pi d^2 / 4 = 3,14 (1,2 \cdot 10^{-2} \text{ m})^2 / 4 = 3,14 / 4 \cdot 1,2 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2 = 1,13 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2 \quad (3)$$

### Rezultate și discuții

Datele din tabelul 1 confirmă că, odată cu creșterea valorii presiunii de comprimare porozitatea comprimatelor scade, fiind cea mai mică (13,48 %) la presiunea de 200 N. Concomitent crește timpul de dezagregare al comprimatelor, pentru toate metodele de determinare, fiind de la 3,41 la 3,76 min, la aceeași valoare a presiunii.

Tabelul 1

#### Evaluarea parametrilor fizici ai comprimatelor orodispersabile

Parametrii investigați	Presiunea de comprimare, N					
	120		160		200	
	F	M	F	M	F	M
Rezistența mecanică la rupere, Pa	3,33±0,16	4,61±0,10	3,73±0,08	5,45±0,25	4,38±0,10	6,61±0,21
Timpul de dezagregare, min						
1 (Eur. Ph.)	1,85±0,16	4,86±0,08	2,77±0,11	7,65±0,39	3,76±0,10	10,13±0,36
2 (testul propus)	1,73±0,08	4,58±0,15	2,67±0,11	7,41±0,27	3,57±0,14	9,56±0,22
3 (in vivo)*	1,57±0,08	4,41±0,10	2,35±0,09	7,28±0,35	3,41±0,18	9,33±0,23
<b>Porozitatea, %</b>	<b>22,00±0,66</b>	<b>9,56±0,11</b>	<b>16,02±0,59</b>	<b>6,38±0,15</b>	<b>13,48±0,43</b>	<b>4,30±0,07</b>

**Notă:** \* – au fost testate comprimatele placebo la 6 voluntari

F - formula cu croscarmeloză sodică; M – comprimate cu carboximetilceluloză sodică (martor)

Pentru comprimatele martor valorile porozității sunt mai scăzute și la presiunea de 200 N este doar de 4,3%. Astfel, modificând presiunea de comprimare, putem obține valori scontate ale porozității și respectiv ale timpului de dezagregare.

Un alt parametru important este viteza și timpul de umectare al comprimatelor. Acest criteriu în mare măsură este determinat de capacitatea de pătrundere a apei prin capilare, care este în funcție de porozitatea comprimatelor. Pentru experiențe au fost preparate comprimate model, conform cerințelor dispozitivului de determinare (Diug O., 2006). Masa comprimatului fiind de 300 mg și diametrul de 12 mm. Comprimatele au fost obținute prin metoda de presare directă cu presa hidraulică, la trei valori ale forței de comprimare: 120, 160 și 200 N. Capacitatea de absorbție a apei de către comprimatele model a fost evaluată timp de 10 minute,

în care se observă *procesul de umectare al comprimatelor*. Rezultatele, sunt prezentate în fig. 2. O capacitate mai mare de absorbție a apei se observă în primele 3 minute, la toate valorile presiunii de comprimare. Forța de comprimare influențează diferit asupra capacității de absorbție a apei.

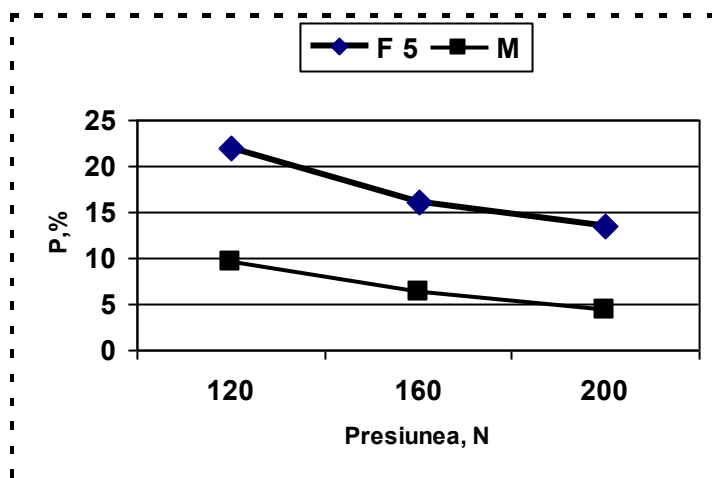


Fig. 1 Dependența porozității (%) comprimatelor de presiunea aplicată la comprimare

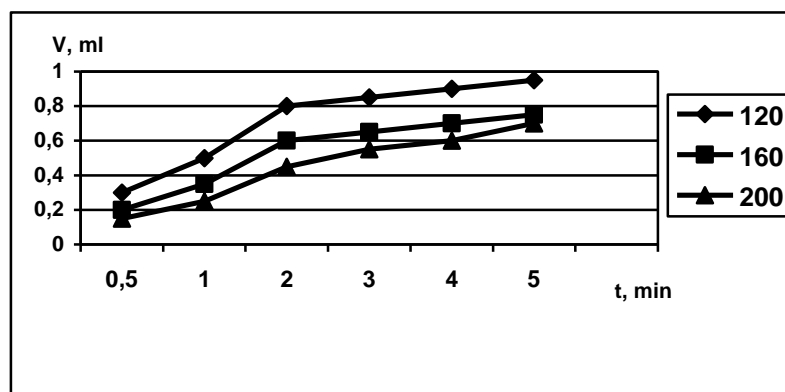


Fig. 2. Capacitatea de absorbție a apei (ml) de comprimatele orodispersabile obținute la diferite valori ale presiunii de comprimare (N).

După etapa de umectare a comprimatelor urmează cea *de gonflare* a crosarmelozei sodice cu mărirea în volum a comprimatului. Volumul de gonflare a comprimatelor a fost determinat prin măsurarea înălțimii comprimatului peste 30 minute față de înălțimea inițială a comprimatului (diametrul fiind păstrat constant).

Tabelul 2

**Modificările de volum ale comprimatelor în funcție de concentrația polimerilor și forța de comprimare**

P, N	$h_1$ ( $10^{-2} m^3$ )	$V_{in.}$ ( $10^{-6} m^3$ )	Conținutul de crosarmeloză sodică, %					
			10		20		30	
			$h_2$ ( $10^{-2} m$ )	$\Delta V_1$ ( $10^{-6} m^3$ )	$h_2$ ( $10^{-2} m$ )	$\Delta V_2$ ( $10^{-6} m^3$ )	$h_2$ ( $10^{-2} m$ )	$\Delta V_3$ ( $10^{-6} m^3$ )
120	0,28 $\pm 0,02$	0,31	1,40 $\pm 0,02$	1,27	1,68 $\pm 0,03$	1,58	1,96 $\pm 0,02$	1,90
160	0,26 $\pm 0,01$	0,29	1,04 $\pm 0,03$	0,88	1,30 $\pm 0,01$	1,18	1,56 $\pm 0,03$	1,47
200	0,24 $\pm 0,02$	0,27	0,72 $\pm 0,01$	0,54	0,96 $\pm 0,02$	0,81	1,20 $\pm 0,01$	1,08

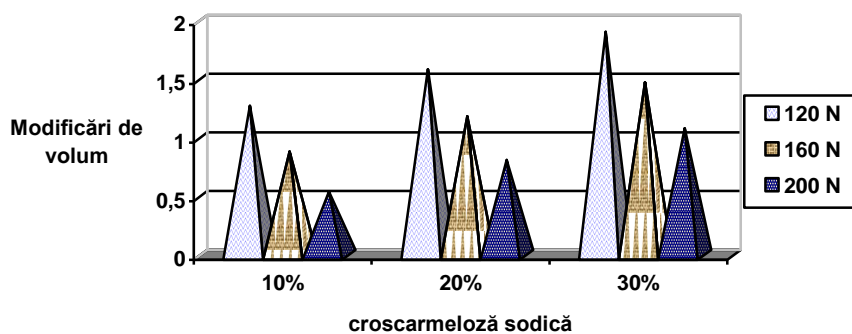


Fig. 3. Modificările de volum ( $\Delta V$ ,  $10^{-6} \text{ m}^3$ ) ale comprimatelor față de volumul lor inițial în funcție de concentrația polimerului (%) și forța de comprimare (F)

Pentru calcule au fost folosite ecuațiile 1, 2 și 3. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2 și fig.3. Modificări de volum mai apreciabile se observă la comprimatele obținute la valoarea presiunii de 120 N și o concentrație a polimerului de 30%, la care volumul s-a mărit de 6 ori ( $1,90$  față de  $0,31$  ( $10^{-6} \text{ m}^3$ )).

### Concluzii

1. Odată cu creșterea valorii presiunii de comprimare porozitatea comprimatelor scade, fiind cea mai mică la presiunea de 200 N. Concomitent crește timpul de dezagregare al comprimatelor, pentru toate metodele de determinare, fiind de la 3,41 la 3,76 min, la aceeași valoare a presiunii.

2. O capacitate mai mare de absorbție a apei se observă în primele 3 minute, la toate valorile presiunii de comprimare.

3. Modificări de volum mai apreciabile se observă la comprimatele obținute la valoarea presiunii de 120 N și o concentrație a polimerului de 30%, la care volumul s-a mărit de 6 ori.

### Bibliografie

1. Baroud Allaa M. Fathi. Studiul metodelor de dezagregare a comprimatelor orodispersabile cu spironolactonă. Analele științifice, ed. X-a, vol. 1 „Probleme medico-biologice și farmaceutice”, Zilele Universității 21-23 octombrie, Chișinău, 2009, p. 356-360.
2. Diug Octavian. Chelidonium majus l. – sursă de noi forme farmaceutice. Teza de doctor în farmacie, Chișinău, 2006.
3. Abdelbary G. et al., Determination of the in vitro disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration. Int J Pharm, 2005, vol. 292, no. 1-2, p. 29-41.
4. Kumar S, Sachdera M, Bajpai M. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets. Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2010, vol. 2, no.4, p. 202