

An. R. Acad. Nac. Farm., 2005, 71: 849-859

————— *Artículo Original* —————

Capacidad de dosificación de vehículos semisólidos en cápsulas duras conteniendo Piroxicam 20 mg

NURIA SALAZAR, CARMEN TRIVES y LUIS ALBERTO DEL RÍO
*Sección de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo-CEU*

RESUMEN

Se propone familiarizar al farmacéutico del Servicio de Farmacia con las formulaciones líquidas y semisólidas contenidas en la forma farmacéutica de cápsulas. Este tipo de formulaciones requieren de un utillaje sencillo.

Para ello se ha elegido como principio activo prototipo a Piroxicam y se han seleccionado vehículos con propiedades fisico-químicas diferentes, esto es, líquidos hidrofílicos y lipofílicos espesados y un vehículo semisólido previamente fundido.

Se han puesto a punto métodos para la determinación de la solubilidad, viscosidad, dosificabilidad de las fórmulas, aspecto y ensayo de disolución. Adicionalmente se ha evaluado la estabilidad a diversas condiciones.

Los mejores resultados han sido los encontrados con el excipiente semisólido de características emulgentes Gelucire® 44/14. Se pueden esperar mejores perfiles *in vivo* al eludirse en el estómago el fenómeno de precipitación y consiguiente, retardo que llevan parejo las otras formulaciones ensayadas. Adicionalmente, la sencillez en su formulación, adecuada fabricación y estabilidad convierten a esta alternativa en interesante para el campo de la Farmacia oficial.

Palabras claves: Formulación.—Viscosidad.—Cápsulas.—Estabilidad.

SUMMARY

Dosage ability for liquid vehicles filling into hard gelatine capsules containing piroxicam 20 mg

The aim of the article is to familiarize the pharmaceutical compounding pharmacist with liquid and semisolids contents in the form of capsules. This type of formulations require simple tools.

For that, Piroxicam has been chosen as a prototype active ingredient also they have been chosen vehicles with different physico-chemical properties, such as hydrophilic and lipophilic liquids that had to be thicker and another semisolid previously melt.

They had been developed methods for the determination of the solubility, viscosity and dosage ability of the formulations. In addition the stability to diverse conditions has been evaluated.

The best results have been found with Gelucire® 44/14, semisolid excipient with emulsifying characteristics. It is possible to find better profiles for the other tried formulations alive when the phenomenon of precipitation and retardation could be avoid in the stomach. Additionally, simplicity in their formulation, suitable manufacture and stability turn to this alternative interesting for it application in the oficial Pharmacy.

Key words: Formulation.—Viscosity.—Capsules.—Stability.

INTRODUCCIÓN

La vía oral de administración de medicamentos es extremadamente eficaz. Sin embargo el metabolismo presistémico, la limitada absorción a través del epitelio intestinal y la unión al alimento, crean un ambiente hostil para la forma farmacéutica que se traduce en una baja biodisponibilidad lo que implica una falta de proporcionalidad en la dosis y un lento comienzo del efecto terapéutico.

Creemos interesante, para la formulación magistral en los Servicios de Farmacia, una alternativa galénica en forma de cápsulas con contenidos líquidos (1) y semisólidos en vez de los clásicos pulverulentos. Se puede destacar como ventaja que al encontrarse disperso el principio activo en la formulación se obtiene un mejor perfil biofarmacéutico (2).

En el presente trabajo se establecen las especificaciones de diseño del producto, seleccionan los excipientes más adecuados, definen una serie de formulaciones y se fijan las variables críticas de los procesos por medio de estudios de idoneidad de la cápsula, caracterización del principio activo y los vehículos, procesado, dosificado, disolución y estabilidad.

Para la investigación se ha elegido como principio activo a Piroxicam, antiinflamatorio no esteroideo indicado fundamentalmente

en el tratamiento de la artritis reumatoide y del dolor (3). Su elección se debe a su escasa solubilidad y la baja velocidad de disolución en el medio gástrico (4), lo que le convierte en un candidato idóneo para nuestros objetivos. Se le considera un prototipo representativo de principios activos a bajas dosis, dado que un cambio de fármaco no debe incidir en su modo de dispersión en los diferentes vehículos y, por consiguiente, en su capacidad de dosificación en la forma farmacéutica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las materias primas que se han utilizado en la fabricación de las distintas fórmulas han sido como principio activo, Piroxicam RFE/Ph Eur. (Quimivita, S. A., Barcelona), como vehículos (5) líquidos: Miristato de isopropilo RFE/Ph Eur. (Guinama, S. A., Valencia), Dietilenglicol monoetil éter RFE/Ph Eur. (Gattefosse, S. A., Francia) y Macrogol 400 RFE/Ph Eur. (Merck, S. A., Alemania). Estos han requerido la viscosización con Aerosil® 200 RFE/Ph Eur. (Dióxido de silicio. Degussa, S. A., Alemania). Como vehículo sólido a temperatura ambiente se ha utilizado Gelucire® 44/14 RFE/Ph Eur. (Macroglicéridos de lauroilo. Gattefosse, S. A., Francia). Las cápsulas utilizadas han sido Licaps® transparentes de tipo 1 (Capsugel, S. A., Francia).

Preformulación. Para determinar la solubilidad del principio activo en los distintos vehículos, se pesan alrededor de 50 mg de Piroxicam con exactitud y se van añadiendo con agitación constante en agitador magnético volúmenes conocidos del vehículo líquido a temperatura ambiente hasta conseguir la completa disolución.

Para determinar la viscosidad (6) de las fórmulas líquidas a temperatura ambiente se utilizó un viscosímetro rotatorio modelo Viscotest VT5® (Haake GmbH, Alemania). La viscosidad en reposo se determina tras haber mantenido las muestras sin agitación durante 24 horas a una temperatura comprendida entre 20-22° C. La viscosidad en condición de agitación se determina tras disponer las muestras durante 30 minutos en un agitador magnético a una velocidad de 1.100 rpm. a la temperatura anteriormente citada.

La repetibilidad de la dosificación, como expresión de la idoneidad de la fórmula y el proceso tecnológico, se determina pesando 450 μL de la mezcla (Vehículo/Aerosil[®] 200 en distintas proporciones) tomados con micropipeta. Esta operación se realiza diez veces con cada mezcla y se calcula la media de los pesos obtenidos, y la desviación estándar relativa (RSD).

Fabricación. Las formulaciones con vehículos líquidos a temperatura ambiente se obtienen dispersando el principio activo en cada uno de los vehículos y viscosizando la mezcla con la proporción adecuada de Aerosil[®] 200.

Para la fabricación de la fórmula cuyo vehículo es sólido a temperatura ambiente, se funde (7) Gelucire[®] 44/14 y a continuación se dispersa en él el principio activo.

Se dosifican 100 cápsulas con cada fórmula. Para el llenado de las cápsulas se colocan las cápsulas vacías en un capsulador semiautomático Capsunorm[®] y se dosifican con una pipeta Multipette[®] plus. En la dosificación de las fórmulas se utiliza un Eppendorf Combitip[®] de 10 mL de capacidad, dosificando 400 μL en cada cápsula, se asegura así la dosificación de 20 mg de Piroxicam por unidad.

Control. La uniformidad de masa se realiza según el método descrito en la Real Farmacopea Española (8) 2002, con 20 cápsulas por fórmula.

Se realiza un examen visual para comprobar que las cápsulas dosificadas no son telescópicas, no tienen restos de fórmula en el exterior, están secas, limpias y no presentan fenómeno de fugas.

El ensayo de disolución (9) realizado a las fórmulas es el recogido para cápsulas de Piroxicam en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP (10). Para ello se utiliza el aparato 1 o de cestillos a una velocidad de giro de 50 r.p.m., se introducen las cápsulas (12 unidades) en 900 mL de medio de disolución (fluido gástrico simulado sin pepsina), y se determina el porcentaje de dosis disuelta a los 45 minutos mediante espectrofotometría a una longitud de onda de 334 nm. La tolerancia que establece la USP es, «*No menos del 75% de la dosis debe estar disuelto en 45 minutos*».

Las condiciones de estabilidad a las que se someten las cápsulas estudiadas son las recomendadas por International Conference on Harmonisation (11), 25° C/60% H.R. y 40° C/75% H.R., además de 25° C/30% H.R. y 40° C/30% H.R., como condiciones desfavorables, evaluándose al mes de almacenamiento. Junto con las muestras se introducen cápsulas vacías como control para discriminar el comportamiento de las fórmulas en las distintas condiciones.

RESULTADOS

La solubilidad de Piroxicam en los distintos vehículos se recoge en la Tabla 1. Piroxicam es muy poco soluble en Miristato de isopropilo, y soluble en pequeñas cantidades de Dietilenglicol monoetil éter y Macrogol 400, siendo en todos los casos insuficiente para disolver la dosis (20 mg) en el volumen disponible en las cápsulas tipo 1 (0,5 mL).

Las fórmulas líquidas a temperatura ambiente se ajustaron con un agente viscosizante, Aerosil® 200. Para ello, se determinó la viscosidad con el husillo y a la velocidad de deformación adecuados, tanto en reposo como tras agitación de las diversas mezclas con proporciones de Aerosil® 200 comprendidas entre el 2% y el 10% (m/m) del peso total de la mezcla, excepto con Dietilenglicol monoetil éter para el cual el rango de trabajo fue del 2% al 12% (m/m). Se buscaba la proporción de Aerosil® 200 que confiriera una viscosidad elevada al vehículo en reposo para así evitar su fuga de las cápsulas. Por otro lado, debía tener una viscosidad mínima adecuada tras agitación para permitir la correcta dosificación de la mezcla, según los resultados recogidos en la Tabla 2.

TABLA 1. *Partes de disolvente (m/m) necesarias para disolver una parte de Piroxicam*

Miristato de isopropilo	Dietilenglicol monoetil éter	Macrogol 400	Gelucire® 44/14
1077,22	35,11	50,76	—*

* Dato no disponible por ser sólido a temperatura ambiente.

TABLA 2. Viscosidad (mPas) de las mezclas de Aerosil® 200 en distintas proporciones con los vehículos líquidos utilizados medida en condición de reposo 24 horas y tras agitación 30 min.

% Aerosil® 200	Miristato de isopropilo		Dietilenglicol monoetil éter		Macrogol 400	
	Reposo	Agitación	Reposo	Agitación	Reposo	Agitación
2%	48	40	38	38	263	185
4%	84	62	54	47	320	286
6%	175	117	75	65	560	450
8%	588	156	95	80	690	480
10%	1270	810	125	88	750	480
12%*	—	—	134	122	—	—

* Solo se realiza con Dietilenglicol monoetil éter por su baja capacidad de respuesta.

Adicionalmente se realiza la prueba de repetibilidad de la pesada para comprobar que las viscosidades anteriormente obtenidas con las diversas proporciones de Aerosil® 200 permiten la dosificación de las mezclas, expresada como variabilidad de las pesadas, según los datos recogidos en la Figura 1.

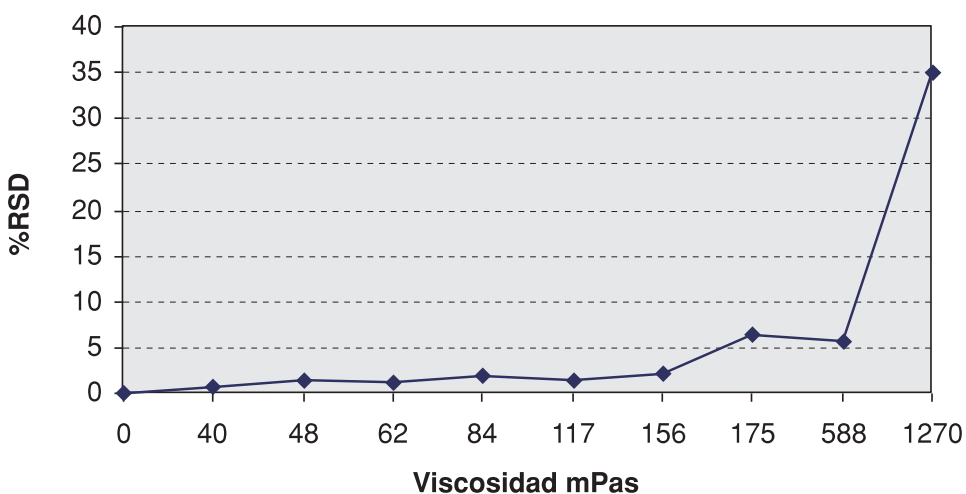


FIGURA 1. Viscosidad frente a repetibilidad de la dosificación expresada como RSD.

La fórmula a base de Miristato de isopropilo (MTO), se viscosiza con Aerosil® 200 en proporciones que van desde el 2 al 10% (m/m). En todos los casos, al disminuir la viscosidad obtenida para las mezclas tras su agitación, se favorece el proceso de dosificación aún con las mezclas de mayor contenido en Aerosil® 200. En función de las desviaciones obtenidas en las fórmulas tras agitación es la mezcla que contiene Aerosil® 200 al 6% la candidata, ya que su valor de RSD es menor del 2%, error máximo que admitimos en la dosificación.

Para la formulación que incorpora Dietilenglicol monoetil éter (DTM), la proporción de Aerosil® 200 fijada es la del 12% y en la fórmula a base de Macrogol 400 (MAC), se establece el 8%.

Las fórmulas finales, con la proporción de Aerosil® 200 anteriormente definida, se encuentran en la Tabla 3.

TABLA 3. Fórmulas elaboradas

	MTO		DTM		MAC		GEL	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
Materias primas								
Piroxicam	20	5,7	20	5	20	4,0	20	5
Aerosil® 200	18,68	5,3	40,71	10,2	31,85	7,0	—	—
Miristato de isopropilo	311,32	89	—	—	—	—	—	—
Dietilenglicol monoetil éter	—	—	339,29	84,8	—	—	—	—
Macrogol 400	—	—	—	—	398,15	89	—	—
Gelucire® 44/14	—	—	—	—	—	—	380	95
TOTAL	350	100	400	100	450	100	400	100

En lo que respecta a la calidad de las formulaciones fabricadas, el aspecto inicial es conforme.

En cuanto a la disolución, debe destacarse que el comportamiento de las cápsulas formuladas con Miristato de isopropilo no es adecuado, ya que presentan un perfil de disolución muy bajo, la media del porcentaje de dosis disuelta a t_{45} es del 4,9%, siendo la especificación de la USP, «No menos del 75% de la dosis debe estar disuelta a los 45 minutos». Esto se explica al apreciarse que la mezcla medicamen-

tosa, una vez desprendida y disuelta la gelatina de la cápsula, se encuentra prácticamente íntegra al finalizar el ensayo. La lipofilia del vehículo ha impedido la humectación y disolución del contenido. Este hecho nos parece preocupante, dado que la elección de este excipiente se ha justificado por su similitud lipofílica con vaselina, vehículo empleado en el caso de las cápsulas de gelatina blandas (12).

Los resultados del estudio de disolución de las cápsulas formuladas con Dietilenglicol monoetil éter y Macrogol 400 son superiores en comparación con los de la formulación con Miristato de isopropilo, debido a la mayor hidrofilia que presentan. Sin embargo, que Piroxicam se encuentre en parte disuelto en la forma farmacéutica no garantiza su disolución en el medio ácido, ya que posiblemente precipita al entrar en contacto con el medio.

Los resultados obtenidos con la fórmula que incorpora Gelucire® 44/14 (GEL), cumplen las especificaciones del ensayo de disolución. Este hecho se puede explicar por la capacidad emulsionante del vehículo que facilita la micelización y disolución del fármaco.

El perfil medio (realizado con doce cápsulas por fórmula) de disolución de las distintas formulaciones se encuentra recogido en la Figura 2.

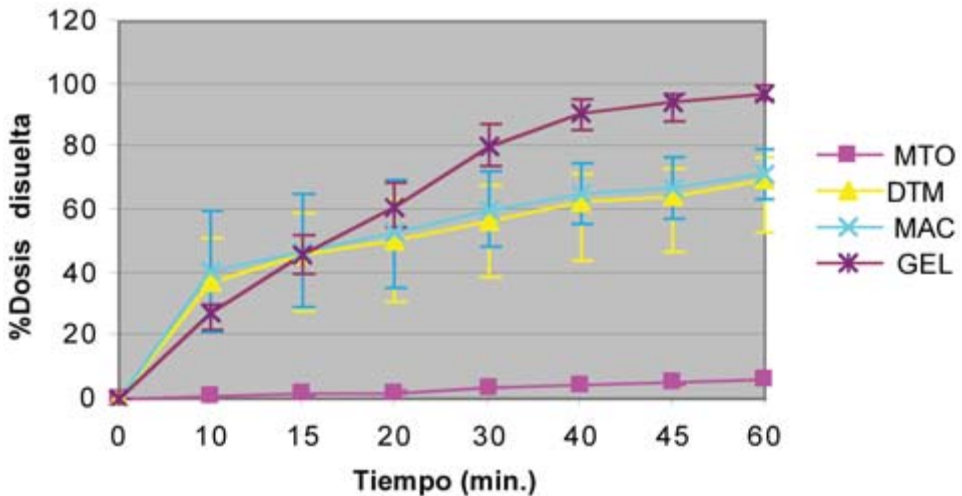


FIGURA 2. Representación de la media y rango del % de dosis disuelta frente al tiempo de las fórmulas fabricadas.

Respecto a la estabilidad podemos afirmar que a excepción de las cápsulas formuladas con Gelucire® 44/14, el resto de las fórmulas no cumplen el aspecto tras su almacenamiento en las distintas condiciones, ya que se aprecia en las cápsulas exudado e incluso separación de fases.

En la Tabla 4 se recogen los resultados de las distintas formulaciones.

TABLA 4. Variaciones de peso (expresado en %) y aspecto de las cápsulas formuladas en las diferentes condiciones de almacenamiento estudiadas

Condición/mes	MTO	DTM	MAC	GEL	Patrón
25° C/60% HR	-0,8 Fugas	-6,4 Fugas Separación fases	+6,0 Fugas Separación fases	+0,6	+0,6
25° C/30% HR	-1,0 Fugas	7,5 Fugas Separación fases	-2,4 Fugas Separación fases	0,5	-0,9
40° C/75% HR	-6,1 Fugas	— Deterioro	+20,7 Fugas Separación fases	+2,4 Fundido	+2,9
40° C/30% HR	-3,2 Fugas	-10,6 Fugas Separación fases	-2,7 Fugas Separación fases	+0,1 Fundido	-2,9

En la formulación que incorpora Gelucire® 44/14 como vehículo, el comportamiento es satisfactorio al ser similar al de las cápsulas patrón. Como era de esperar, en las cápsulas sometidas a 40° C/75% HR, condición de envejecimiento acelerado, el contenido se encuentra fundido.

DISCUSIÓN

Entre las formulaciones fabricadas, aquélla que se encuentra en suspensión con Miristato de isopropilo y Aerosil® 200 ha presentado unos insuficientes resultados en cuanto a su disolución farmacéutica debido a la alta lipofilia y viscosidad de la pasta así formada y a su estabilidad física.

Cuando Piroxicam se encuentra parcialmente disuelto, como es en el caso de las fórmulas cuya base es Macrogol 400 y Dietilenglicol monoetil éter viscosizadas con Aerosil® 200, se ha mejorado su disolución farmacéutica aunque haya resultado insuficiente conforme a las especificaciones de la USP. Este hecho es explicable por cuanto a la inicial dispersión molecular del activo en el vehículo le sigue su precipitación en el fluido acuoso fuertemente acidificado del medio de disolución. Su estabilidad física resulta también, insuficiente.

En cuanto a la fórmula a base de Gelucire® 44/14, tanto su desarrollo como su fabricación ha sido diferente por tratarse de un excipiente sólido a temperatura ambiente. Esto supone una ventaja doble, por un lado, a la hora de desarrollar la fórmula, ya que no necesita ser viscosizada y, por otra parte, a la hora de la fabricación de la mezcla medicamentosa, ya que son menos excipientes los que se incorporan. Dicha formulación presenta los mejores resultados en su disolución cumpliendo con las especificaciones de la USP. Este hecho se debe a una supuesta micelización de Piroxicam en el medio de disolución, gracias al citado excipiente de características tensioactivas. Adicionalmente, la sencillez en su formulación, adecuada fabricación y estabilidad convierten a esta alternativa en interesante para el campo de la formulación magistral en los Servicios de Farmacia.

AGRADECIMIENTOS

Proyecto Becado por la Universidad San Pablo-CEU. Ref. 16/02.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) BOWTLE, W. J. (1998): Liquid Filling of Hard Gelatine Capsules: A New Technology for Alternative Formulations. *Pharm. Techn. Eur.* 10: 84-90.
- (2) SWANEPOEL, E.; LIEBENBERG, W.; DE VILLIERS, M. y DEKKER, T. (2000): Dissolution properties of piroxicam powders and capsules as a function of particle size and the agglomeration of powders. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26: 1067-76.
- (3) Ficha técnica Piroxicam 20 mg cápsulas (2003): <http://www.onfarma.com>.
- (4) MIHALIC, M.; HOFMAN, H.; KUFTINEC, J.; KRILE, B.; VEZNA, C.; KAJFEZ, F. *et al.* (1986): Analytical profiles of drug substances. *American Pharmaceutical Association.* 15: 509-531.
- (5) PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2000 CD-ROM (2000): Washington, DC. American Pharmaceutical Association.
- (6) LOMBARDIN, P.; LEVERD, E.; GOUTAY, E.; BOUGARET, J.; GROSSIORD, J. L. y SEILLER M. (2002): Thixotropic bases for the filling of hard capsules : in vitro release. *S. T. P. Pharm Sci.* 12: 139-42.
- (7) ROWLEY, G.; HAWLEY, A. R.; DOBSON, C. L. y CHATHAM, S. (1998): Rheology and filling characteristics of particulate dispersions in polymer melt formulations for liquid fill hard gelatin capsules. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24: 605-11.
- (8) Real Farmacopea Española. II edición (2002): Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 215.
- (9) FDA Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms (1997): US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Washington.
- (10) The United States Pharmacopeia 27 & The National Formulary 22. 27 & 22 ed. (2004): Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 1487.
- (11) International Conference on Harmonization. Q1A Stability Testing Of New Drug Substances And Products (2001): August <http://www.fda.gov/cder/guidance/4282fnl.htm>.
- (12) BB.DD. de Medicamentos. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (2003): <http://www.portalfarma.com>.