

# Influența variabilelor de formulare asupra dizolvării paracetamolului din comprimate orodispersabile

## INFLUENCE OF FORMULATION VARIABLES ON DISSOLUTION OF PARACETAMOL (ORODISPERSIBLE TABLETS)

Șef Lucr. Dr. GrațIELA Popa, Dr. Lăcrămioara Ochiuz

Disciplina de Tehnologie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, UMF „Grigore T. Popa”, Iași

### Rezumat

Formularea comprimatelor orodispersabile (ODT) ridică o serie de probleme în cazul dozelor mari de substanțe

medicamentoase: mascarea gustului, prepararea prin metode convenționale.

Cercetarea de față investighează prepararea ODT prin metoda melt granulation, utilizând ca liant glicerol palmitostearat (Precirol ATO5) și, ca substanță, model paracetamol sub formă de pulbere 300 mg/cpr. și sub formă direct

compresibilă (paracetamol DC90), 500 mg/cpr. S-a conceput un plan factorial pentru a demonstra influența variabilelor de formulare (procent liant 2,5-7,5% și procent dezagregant Explotab 5-10%) asupra dizolvării in vitro a paracetamolului. Procentele de cedare s-au prelucrat statistic ca variabile dependente și s-au generat ecuațiile de regresie multiplă; s-a remarcat o influență semnificativă a liantului asupra cedării paracetamolului la 1 min. și 5 min., cu întârzierea cedării la formulele cu procent mare de Precirol ATO5. În cazul sortului direct compresibil s-a observat o angrenare mai accentuată a granulelor, ceea ce a dus la timpi de dezagregare de peste 100 s., impunând setarea unui prim timp de colectare la 3 min.; de asemenea, coeficienții ecuațiilor de regresie au sugerat o interacțiune între variabilele dependente. Concluziile au fost asemănătoare pentru cele două sorturi de paracetamol, cercetarea demonstrând aplicabilitatea liantului Precirol ATO5 în proporție de maximum 5% la obținerea ODT, observându-se o cedare de peste 70% la 5 minute.



**Cuvinte cheie:** paracetamol, Precirol, melt granulation, comprimare directă

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. GrațIELA Popa, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Str. Universității Nr. 16, Iași  
e-mail: gratielapopa@yahoo.com

## Abstract

Formulation of orally disintegrating tablets (ODT) has a series of limitations concerning high doses of active drugs: taste masking, manufacture through conventional methods. The present study investigates preparation of ODT by melt granulation, using glyceryl palmitostearate as binder (Precirol ATO5) and as model drug acetaminophen powder grade 300 mg/tablet and direct compression grade (acetaminophen DC90), 500mg/tablet. A factorial analysis was done in order to show the influence of formulation variables (% binder 2,5-7,5% and % disintegrant Explotab 5-10%) on the *in vitro* dissolution of acetaminophen. The dissolution release values were statistically interpreted as dependent variables and multiple regression equations were generated. A significant influence of the binder (Precirol ATO5) on the release of acetaminophen after 1 min. and 5 min. was observed, with a decrease in dissolution for the formulations with a high binder proportion. For the DC acetaminophen grade the first collection time was set after 3 min., due to disintegration times of tablets longer than 100 s. Also, regression equations coefficients showed interactions between dependent variables in the case of DC grade. The conclusions were similar for the two grades of acetaminophen, showing that Precirol ATO5 can be used as a binder in orally disintegrating tablets in a maximum proportion of 5%, with good release results of more than 70% dissolved drug after 5 minutes.

**Key words:** acetaminophen, Precirol, melt granulation, direct compression

## INTRODUCERE

Comprimatele orodispersabile (*orally disintegrating tablets* – ODT) reprezintă o inovație în cadrul formelor farmaceutice solide, dezvoltată tot mai mult în ultimii ani. Obiectivele formulării comprimatelor orodispersabile sunt: dezagregarea în gură în câteva secunde fără aport de apă; posibilitatea formulării de doze mari de substanță activă; asigurarea unei palatabilități corespunzătoare (gust, textură); caracteristici farmaco-tehnice care să permită menținerea integrității comprimatului; stabilitatea la condiții de mediu (umiditate); posibilitatea de preparare cu echipament industrial convențional și costuri reduse (1,2).

Formularea comprimatelor orodispersabile cu doze mari de substanțe medicamentoase pune probleme din perspectiva mascării gustului, dar și a limitării preparării numai prin anumite metode. Studiul de față are ca obiectiv prepararea ODT cu doze mari de paracetamol (300 mg și 500 mg/comprimat) prin metoda de granulare prin topire (sinterizare, *melt granulation*), utilizând ca liant glicerol palmitostearat (Precirol ATO5). Acest excipient are o lipofilie accentuată, care poate influența viteza de eliberare a substanțelor medicamentoase din comprimate, dar și un grad de finețe avansat al pulberii, ce îl recomandă pentru mascarea gustului substanțelor prezente în doze mari în formulare (3,4). Prin construirea unui plan experimental, se poate deduce proporția optimă de liant care permite o eliberare rapidă a substanței medicamentoase.

## MATERIALE ȘI METODE

**Materiale:** Paracetamol pulbere – PARA (Chemicals, UK) 300 mg/cpr.; Paracetamol direct compresibil (PARA DC90 - China) 500 mg/cpr.; Precirol ATO5 (Gatefosse), celuloză microcristalină (Vivapur 101, JRS Pharma), amidon glicolat de sodiu (*Explotab*, JRS Pharma), Aerosil 200 (Degussa), Stearat de magneziu (Union Derivan, Spania).

**Metode:** Granulele s-au preparat prin metoda *melt granulation* utilizând ca liant Precirol ATO5 (glicerol palmitostearat, HLB = 2), prin amestecare și topirea amestecului deasupra punctului de topire al liantului (75°C), urmată de răcire la temperatura camerei și formarea granulelor prin sita 800 μm. Pentru comprimatele cu PARA 300 mg s-a adăugat diluant direct compresibil celuloză microcristalină până la masa de 500 mg și o proporție de 1% stearat de magneziu și respectiv aerosil. La doza de paracetamol 500 mg/cpr. s-a folosit sortul direct compresibil PARA DC90, pentru a face posibilă comprimarea și ținând cont de calitățile sortului, nu a fost necesară adăugarea excipienților antifricționali. Ulterior, toate amestecurile au fost comprimate la o mașină de comprimat cu excentric Korsch EKO ( $\phi = 12$  mm, pres. 8 kN). S-a urmărit influența variabilelor de formulare asupra cedării substanței medicamentoase prin testul de dizolvare prin construirea unui *plan factorial complet*  $3^3$  cu un număr de 9 experimente pentru fiecare sort de paracetamol luat în lucru. Variabilele independente au fost: % liant Precirol ATO5 -  $x_1$ , pe 3 niveluri (2,5% în experimentele 1-3, 5% în experimentele 4-6 și 7,5% în

experimentele 7-9); % dezagregant *Explotab* extragranular -  $x_2$ , pe 3 niveluri (5% în experimentele 1,4,7; 7% în experimentele 2,5,8; 10% în experimentele 3,6,9).

S-a investigat influența variabilelor de formulare alese asupra dizolvării PARA din cele 18 experimente, analizându-se statistic variabilele de răspuns corespunzătoare timpilor de colectare (Tabelul 1).

**Tabelul 1. Codificarea variabilelor dependente**

Variabile dependente	PARA300	PARA-DC 500
% cedare a PARA la 1 min.	$y_{11}$	-
% cedare a PARA la 3 min.	-	$y_5$
% cedare a PARA la 5 min.	$y_2$	$y_6$
% cedare a PARA la 10 min.	$y_{32}$	$y_7$
% cedare a PARA la 15 min.	$y_{42}$	$y_8$

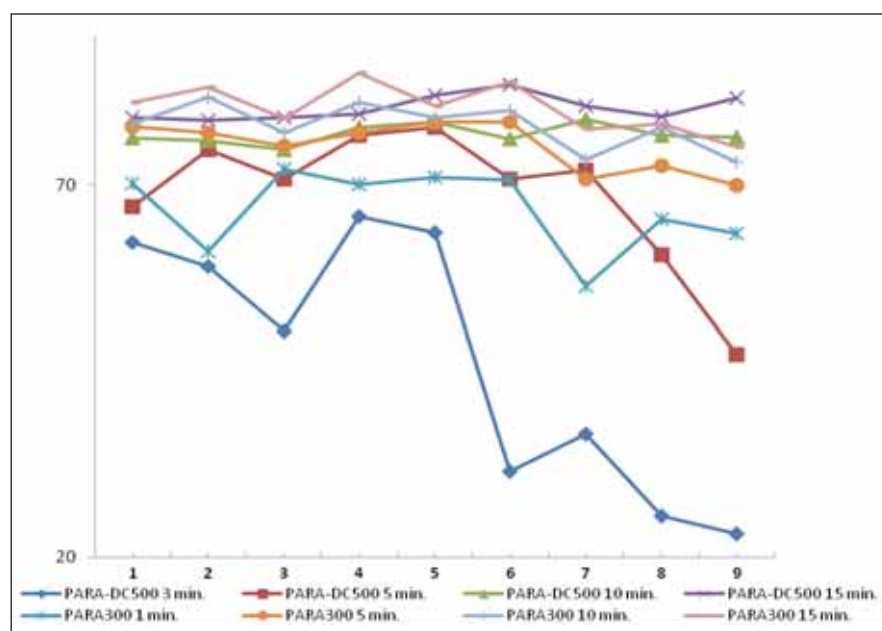
Testul de dizolvare *in vitro* s-a realizat pe un aparat SR8 Plus-AB&L Jasco, echipat cu carusel Disoette și spectrofotometru UV/VIS V530, după metoda USP, protocol: mediu de dizolvare – soluție tampon pH 5.8; 50 rot/min.; aparat 2 (palete); dozare spectrofotometrică; Q = min. 80% după 30 minute (5). Având în vedere forma farmaceutică de ODT, s-au luat în considerare caracteristicile de solubilitate ale PARA (Clasa 1 BCS) și necesitatea unei eliberări accelerate, setându-se ca timpi de colectare: 1 min; 5 min; 10 min. Pentru comprimatele cu PARA-DC500, luându-se în considerare rezultatele anterioare observate de la testul de dezagregare (peste 100 s. pentru toate comprimatele), s-a considerat primul timp de colectare la 3 min (6).

Rezultatele au fost interpretate statistic cu ajutorul programului *Matlab* 7.9.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele obținute la cedarea *in vitro* a PARA la testul de dizolvare sunt prezentate în Fig. 1. Se remarcă la primii timpi de colectare o dizolvare invers proporțională cu proporția de liant Precirol ATO5. Toate formulele cu PARA300 au avut o cedare crescută la primul timp de colectare – 1 min. (peste 50% pentru toate probele), iar cele cu PARA-DC 500 au prezentat o dizolvare comparativ mai scăzută la 3 min., cu procente reduse la experimentele 6-9, la care proporția de Precirol ATO5 a fost de peste 5%. La 5 min. rezultatele au fost apropiate ca valoare la experimentele 1-5 pentru ambele sorturi de paracetamol. La 10 min. și 15 min. rezultatele au fost comparabile pentru cele două sorturi, cu valori cuprinse între 70 și 85% la toate experimentele. S-a dedus o influență a variabilelor mai accentuată în primele 5 minute.

Interpretarea statistică a rezultatelor (Tabel II) ilustrează coeficienți mari pentru variabila  $x_1$  procent liant Precirol ATO5 atât în cazul PARA300, cât și pentru PARA-DC500 la primii timpi de colectare. La 10 min. și 15 min. coeficienții de regresie sunt apropiați pentru cele două sorturi de paracetamol investigate. Pentru variabila  $x_2$  (% *Explotab*), s-a observat o influență mai crescută a acesteia asupra cedării paracetamolului din experimentele cu PARA-DC; de asemenea, sunt prezente interacțiuni semnificative între cele două variabile independente ( $x_1, x_2$ ) în cazul cedării la primii timpi de colectare pentru comprimatele cu PARA-DC500. S-a observat o fitare bună a modelului experimental ales, cu coeficienți  $R^2$  mai apropiați de valoarea 1 în cazul PARA-DC500 (Tabelul 2).



**Figura 1. Rezultatele testului de dizolvare *in vitro*.**

Tabelul 2. Coeficienții ecuațiilor de regresie pentru variabilele dependente

Var.	K	$x_1$	$x_2$	$x_1x_2^*$	$x_1^2$	$x_2^2$	$R^2$
<b>PARA 300</b>							
$y_1$	61,74	<b>7,33</b>	-2,52	0,11	-0,93	0,17	<b>0,60</b>
$y_2$	60,94	<b>5,03</b>	2,27	0,06	-0,66	-0,18	<b>0,94</b>
$y_3$	54,11	4,00	5,44	0,03	-0,50	0,38	<b>0,80</b>
$y_4$	71,41	5,87	0,19	-0,002	-0,66	-0,03	<b>0,77</b>
<b>PARA-DC500</b>							
$y_5$	45,59	<b>11,82</b>	2,38	-0,02	-1,73	-0,41	<b>0,88</b>
$y_6$	-3,33	<b>21,35</b>	10,47	-1,09	-1,54	-0,45	<b>0,96</b>
$y_7$	71,15	2,09	0,19	-0,02	-0,15	-0,02	<b>0,83</b>
$y_8$	75,53	3,15	-1,04	0,05	-0,23	0,07	<b>0,72</b>

\*coeficienții interacțiunii între variabile

## CONCLUZII

Studiul întreprins a demonstrat posibilitatea utilizării metodei de granulare prin topire (*melt granulation*) pentru prepararea comprimatelor orodispersabile în doze mari. Liantul specific metodei (Precirol ATO5) influențează cedarea paracetamolului din comprimate, atât în cazul pulberii, cât și al sortului direct

compresibil. De asemenea, pentru sortul direct compresibil, s-a observat și o contribuție a dezagregantului în exprimarea cedării în primele 5 minute. Pentru Precirol ATO5 s-a concluzionat că o proporție de maxim 5% influențează pozitiv dizolvarea paracetamolului din toate experimentele.

## BIBLIOGRAFIE

- Hirani J.J., Rathod D.A., Vadalía K.R., Orally Disintegrating Tablets: A Review, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2009; 8(2): 161-172.
- Abed K.K., Hussein A.A., Ghareeb M.M., Abdulrasool A.A., Formulation and optimization of orodispersible tablets with diazepam, AAPS PharmSciTech, 11 (1), 2010:356-60.
- Deore R.K., Kavitha K., Tamizhmani T.G., Preparation and evaluation of sustained release matrix tablets of tramadol hydrochloride using glyceryl palmitostearate, Trop. Journ. of Pharm. Res., 2010; 9 (3):275-281.
- \*\*\* Gatefossé Brochure - Oral route excipients, www.gatefosse.com.
- \*\*\* Acetaminophen Tablets monograph, USP 30-NF 25:1269.
- \*\*\*Farmacopeea Română, Ed. A X-a, 1993 și Supplm. I-IV 2002-2004, Ed. Medicală, București.