

# Influența factorilor de formulare asupra cedării alendronatului de sodiu din forme farmaceutice pentru administrare orală

## FORMULATION FACTORS INFLUENCE ON THE RELEASE OF SODIUM ALENDRONATE FROM ORAL DOSAGE FORMS

Șef Lucr. Dr. Lăcrămioara Ochiuz<sup>1</sup>, Iulian Stoleriu<sup>2</sup>, Grațiela Popa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași

<sup>2</sup>Facultatea de Matematică, Universitatea „Al. I. Cuza”, Iași

### Rezumat

Alendronatul de sodiu (AL) este un inhibitor specific al resorbției osoase administrat, pe cale orală, în tratamentul tuturor tipurilor de osteoporoză. Cercetările efectuate în cadrul acestui studiu au avut ca obiectiv analiza influenței tipului de carbopol (Carbopol 71 – C 71, Carbopol 971 – C 971 and Carbopol 974 – C 974) și a diluantului (Ludripress LCE versus celuloză microcristalină) asupra cedării AL din forme farmaceutice pentru administrare orală. Au fost formulate și preparate, prin comprimare directă, trei formule de comprimate matriceale cu alendronat de notate F1, F2, F3. Formulările studiate au conținut ca polimer formator de matrice 15% din C 71 (F1), C 971 (F2) și respectiv C 971:C974 – 15:2% pentru F3. Formula Fm a fost preparată, în condiții identice de comprimare, ca formulă martor, pentru a verifica influența diluantului Ludripress LCE (un amestec de 96,5% lactoză anhidră și 3,5% povidonă) asupra profilului de cedare a AL prin comparație cu produsul original Fosamax 70 mg. Testele de dizolvare „in vitro” au fost efectuate la aparatul SR 8 Plus Series (AB & L Jasco) pe un interval de 12 ore pentru formulările matriceale (comprimate cu cedare modificată) și pe un interval de 30 de minute pentru Fm și Fosamax (comprimate cu cedare convențională). Analiza cantitativă a fost efectuată prin metoda HPLC validată, conform USP 32. În etapa a doua a studiului rezultatele testului de dizolvare „in vitro” au fost analizate prin determinarea factorului de diferență f1 și a factorului de similaritate f2. Rezultatele obținute au relevat faptul că diluantul nu modifică profilul de dizolvare a substanței active din formulările cu cedare convențională. În ceea ce privește comprimatele matriceale cu cedare modificată, rezultatele testului de dizolvare au evidențiat, pentru formulele F1, F2, F3, faptul că fiecare sort de carbopol influențează profilul de cedare a alendronatului de sodiu din comprimatele matriceale studiate. Gradul de reticulare a carbopolului are cea mai mare influență asupra proprietăților de cedare a substanței active din comprimatele matriceale hidrofiele.

**Cuvinte cheie:** alendronat, carbopol, test de dizolvare „in vitro”

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Lăcrămioara Ochiuz, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Str. Universității, nr. 16, Iași  
e-mail: ochiuzd@yahoo.com

## Abstract

*Sodium alendronate (AL) is a specific inhibitor of bone resorption orally administered for the treatment of all types of osteoporosis. The research conducted in this study aimed the evaluation of influence of the carbopol type (Carbopol 71 – C 71, Carbopol 971 – C 971 and Carbopol 974 – C 974) and diluent (Ludipress LCE versus microcrystalline cellulose) on the AL release from the oral pharmaceutical dosage forms. Three formulas of matrix tablets, abbreviated F1, F2, F3 were formulated and prepared by direct compression. The studied formulas contained as matrix forming agent C 71 (F1) 15%, C 971 (F2) 15% and C 971:C974 – 15:2% for F3, respectively. The formula Fm was prepared in same compression conditions, as blank formula, in order to study the influence of Ludipress LCE diluant ( a mixture of anhydrous lactose 96.5% and povidone 3.5%) on the AL release compared to the original patented formula Fosamax 70 mg. "In vitro" dissolution tests were performed with SR 8 Plus Series (AB & L Jasco) during 12 hours for the matrix formulas (modified release tablets) and for 30 mins for Fm and Fosamax (conventional release tablets). The quantitative analysis was conducted according to the USP 32 monograph for AL tablets, using a validated HPLC method. In the second stage of this research, the "in vitro" dissolution results were used to calculate the difference factor f1 and the similarity factor f2. The data obtained shown that the diluent has no influence on the dissolution profile of AL from conventional release tablets. As regards modified release tablets, F1, F2, F3, "in vitro" dissolution test results revealed that every type of Carbopol modify the dissolution profile of AL from studied formulas. Moreover, we determined that the crosslinker degree of Carbopol has the greatest influence on the dissolution profile of AL from studied matrix tablets.*

**Key words:** alendronate, carbopol, "in vitro" dissolution test

## INTRODUCERE

Alendronatul de sodiu (AL) este sarea de sodiu a acidului (4-amino-1-hidroxi-butiliden-1,1) difosonic trihidrat, unul dintre principalii bifosfonați administrați oral în tratamentul tuturor tipurilor de osteoporoză (1). Conform rezultatelor studiilor clinice, AL are influențe pozitive în toată simptomatologia osteoporozei, determinând creșterea densității minerale osoase, analgezia durerilor osoase, diminuarea riscurilor de fracturi osteoporotice în toate punctele vulnerabile (vertebre, șold, braț și col femural) și creșterea mobilității pacienților (2). În prezent, AL este formulat singur sau în asociere cu vitamina D în preparate farmaceutice orale cu cedare convențională, caracterizate de o biodisponibilitate redusă (3,4). Din punct de vedere biofarmaceutic, AL se încadrează în clasa a III-a a sistemului biofarmaceutic de clasificare a medicamentelor, ceea ce îl recomandă ca substanță compatibilă cu formularea în comprimate matriceale cu cedare modificată în vederea creșterii biodisponibilității orale (5).

Polimerii acidului acrilic, numiți carbopoli, sunt o clasă importantă de excipienți utilizați pentru formularea și prepararea comprimatelor matriceale hidrofile cu cedare modificată. În cercetările efectuate am folosit trei sorturi de carbopoli, cu grad diferit de reticulare, după cum urmează: Carbopol 71 (C 71) și Carbopol 971 (C 971) care au grad redus de reticulare și, respectiv,

Carbopol-ul 974 (C 974) cu reticulare înaltă (6). În cadrul unor studii anterioare am demonstrat că introducerea în formulă a unui procent de 15% carbopol este optim din punct de vedere farmacotehnic (7).

Cercetările efectuate în cadrul acestui studiu au avut ca obiectiv analiza influenței tipului de carbopol și a diluantului asupra cedării AL din forme farmaceutice pentru administrare orală.

## MATERIALE ȘI METODE

### Materiale

*Alendronat de sodiu trihidrat* (Apotex Pharmaceuticals INC, USA), *Carbopol 974 P NF, 971 P NF, 71 G NF* (Noveon Inc.), *Ludipress LCE* (BASF), *Aerosil 200* (Degussa), *stearat de magneziu* (Union Derlivan S.A. Spain), comprimate Fosamax (Merck & Co., Inc., USA).

### Metode

#### Prepararea comprimatelor matriceale

Au fost formulate trei formule de comprimate matriceale cu alendronat de sodiu care au fost supuse comprimării directe la mașina de comprimat *Korsh EKO* (diametrul poansonului 9 mm, forța de comprimare 8-10 kN). Formulările notate F1, F2, F3 conțin ca polimer formator de matrice 15% din C 71 (F1), C 971 (F2) și respectiv C 971:C974 – 15:2% pentru F3. Formula Fm a fost preparată, în condiții identice de

comprimare, ca formulă martor, pentru a verifica influența diluantului Ludipress LCE (96,5 % lactoză anhidră și 3,5 % povidonă) asupra profilului de cedare a alendronatului de sodiu comparativ cu produsul original Fosamax 70 mg, comprimat cu cedarea imediată în formula căruia sunt prezente următoarele substanțe: celuloză microcristalină, lactoză anhidră, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu (8).

### Studiile de dizolvare „in vitro”

Testele de dizolvare „in vitro” au fost efectuate la aparatul SR 8 Plus Series (AB & L Jasco) conform următorului protocol experimental: *mediul de dizolvare*: sol. pH 1.2 (HCl 0,1N) pentru primele 2 ore (mediu de simulare a fluidelor gastrice) și sol. pH 6.8 (soluție tampon fosfat) pentru următoarele 10 ore (mediu de simulare a fluidelor intestinale); *Aparatul 2 (palette)*; *temperatura în baie*: 37°C ± 0,5°C; *viteza de rotație*: 50 rpm; intervalul de recoltare a probelor a fost setat la fiecare oră pe parcursul celor 12 ore ale testului (7 ml de probă au fost înlocuiți, la fiecare recoltare, cu același volum de mediu). O probă din soluția recoltată a supusă procedurii de derivatizare și dozare conform monografiei din Farmacopeea Americană, utilizând o metodă HPLC validată (9).

Testul de dizolvare pentru formula martor, Fm, și produsul Fosamax a fost efectuat în condițiile de lucru menționate anterior, cu următoarele diferențe: timpul de desfășurare a testului a fost de 30 de minute, iar mediul de dizolvare folosit a fost apa distilată în conformitate cu specificațiile F.R. X pentru testul de dizolvare *in vitro* a comprimatelor cu cedare imediată (10).

Testele au fost efectuate pe un număr de șase comprimate, iar rezultatele prezentate reprezintă media celor șase determinări.

### Analiza factorului de diferență $f_1$

Acest parametru descrie eroarea relativă dintre două profiluri de dizolvare și se calculează conform ecuației:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \right\} * 100 \quad (1)$$

în care:

$n$  = numărul punctelor pentru colectarea probelor;  
 $R_t$  = cantitatea de substanță medicamentoasă dizolvată din formula de referință la momentul  $t$ ;  
 $T_t$  = cantitatea de substanță medicamentoasă dizolvată din formula testată la momentul  $t$ .

Când profilul de dizolvare între formula testată și referință este identic,  $f_1$  are valoarea zero și crește

proporțional cu disimilaritatea dintre formulele analizate.

### Analiza factorului de similaritate $f_2$

Factorul de similaritate  $f_2$  este un parametru frecvent folosit pentru compararea profilurilor de dizolvare a formelor farmaceutice solide orale. Ecuația de calcul pentru  $f_2$  este următoarea:

$$f_2 = 50 \text{ LOG} \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (2)$$

în care:

LOG = logaritm din baza 10;

$n$  = numărul punctelor pentru colectarea probelor;

$R_t$  = cantitatea de substanță medicamentoasă dizolvată din formula de referință la momentul  $t$ ;

$T_t$  = cantitatea de substanță medicamentoasă dizolvată din formula testată la momentul  $t$

În situația în care două profiluri de dizolvare a substanței medicamentoase sunt similare,  $f_2$  are valoarea cuprinsă în intervalul 50-100 (11).

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

În urma efectuării testului de dizolvare pentru formula martor, Fm și produsul Fosamax am obținut rezultatele reprezentate în Fig. 1.

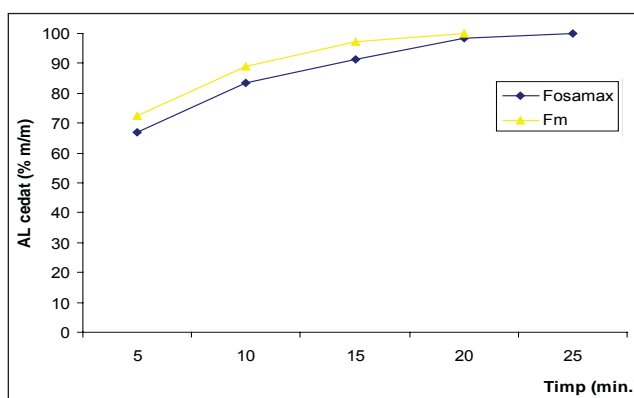


Figura 1. Profilul de dizolvare in vitro a AL din Fm și Fosamax

Valorile celor doi factori  $f_1$  și  $f_2$ , obținute la compararea celor două preparate studiate, produs de referință, Fosamax, și produs testat, Fm sunt:  $f_1 = 5,3675$  și  $f_2 = 64,9518$ . Atât profilul de dizolvare, cât și valorile celor doi parametri de control  $f_1$  și  $f_2$  confirmă faptul că diluantul nu modifică semnificativ profilul de dizolvare a alendronatului de sodiu din comprimatele cu cedare imediată.

Pentru a analiza influența tipului de carbopol asupra profilului de dizolvare a alendronatului de sodiu din comprimate matriceale cu cedare modificată, am comparat rezultatele obținute în urma efectuării

testului de dizolvare *in vitro* pentru formulele F1, F2 și F3 (Fig. 2).

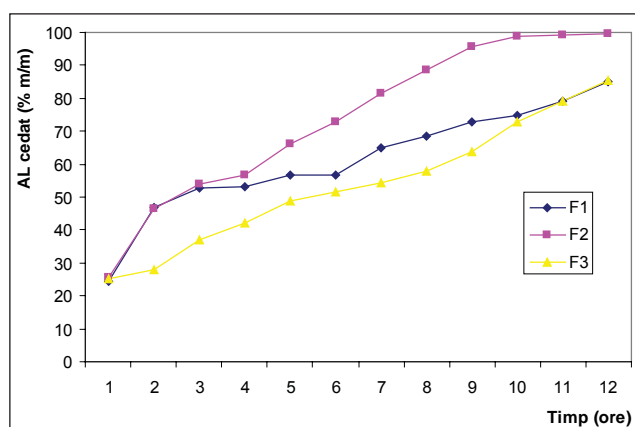


Figura 2. Profilul de dizolvare *in vitro* a AL din comprimate matriceale hidrofiele cu cedare modificată pe bază de carbopoli

Din rezultatele obținute observăm că profilul de dizolvare a alendronatului de sodiu din formula F2, pe bază de C 971, este superior celorlalte formule, începând cu momentul 3 ore al testului. Teoretic acest rezultat nu a fost previzibil, deoarece C 71 și C 971, polimerii din formulele F1 și F2, au același grad de reticulare, sortul C 71 având proprietăți de curgere optimizate prin forma granulară a particulelor. Influența gradului de reticulare a polimerului din formulă a fost evidențiată și prin valoarea de pH a mediului de dizolvare. Astfel, la pH acid 1,2, de simulare a fluidelor gastrice, C 71 și C 971, polimeri cu grad redus de reticulare s-au hidratat uniform generând o cedare uniformă a alendronatului de sodiu prin straturile de gel ale matricei. C 974, polimer cu grad mare de reticulare, conferă o optimizare a efectului de retardare la nivel gastric prin structura de gel, strâns reticulată care acționează ca un element de diminuare a difuziei substanței medicamentoase din straturile matricei hidratate, în primele ore ale testului și o accelerare a acestui proces după hidratarea totală a matricei.

În final, după efectuarea testului de dizolvare pe un interval de 12 ore, am constatat că profilul de dizolvare a alendronatului de sodiu din formula pe bază de C 71, F1, și formula în care am asociat și C 974, F3 este identic, cu specificația că sortul C 974 generează un profil de dizolvare lent în primele două ore ale testului, la pH 1,2 (Fig. 2).

Comportamentul diferit în ceea ce privește profilul de dizolvare a alendronatului de sodiu din comprimatele matriceale cu cedare modificată este confirmat și de rezultatele obținute la determinarea factorului de diferență  $f_1$  și a factorului de similaritate  $f_2$  (Tabelul 1).

Tabelul 1. Valorile factorilor  $f_1$  și  $f_2$  obținute la analiza comparativă F1-F3

Formula referință	Formula test	$f_1$	$f_2$
F1	F2	25,149	37,041
F1	F3	12,608	<b>50,940</b>
F2	F3	26,9546	34,1921

Factorul de diferență  $f_1$  are valori  $> 0$ , la analiza comparativă a celor trei formule studiate. Factorul de similaritate  $f_2$ , care este cel mai reprezentativ pentru compararea profilului de dizolvare a formelor farmaceutice solide, are de asemenea, valori care indică un profil de dizolvare diferit pentru cele trei formule cercetate, cu excepția comparației F1 - referință, F3 - test când  $f_2 = 50,940$ . Această valoare este determinată de rezultatele finale ale testului de dizolvare *in vitro*, între cele două formule existând diferențe semnificative, în condiții de simulare a fluidelor gastrice, pe parcursul primelor două ore ale testului.

## CONCLUZII

În cadrul cercetărilor efectuate am realizat analiza comparativă a profilului de cedare a produsului original Fosamax, cu formula martor Fm, comprimate cu cedare imediată, pentru a evidenția influența diluantului folosit în formulările studiate, Ludipress LCE, asupra profilului de dizolvare a alendronatului de sodiu. Rezultatele obținute au relevat faptul că diluantul nu modifică profilul de dizolvare a substanței active, concluzie confirmată și de valoarea factorului de diferență  $f_1$  și a factorului de similaritate  $f_2$  ( $f_1 = 5,3675$ ;  $f_2 = 64,9518$ ).

Rezultatele testului de dizolvare efectuat pentru formulele F1, F2, F3, au evidențiat faptul că fiecare sort de carbopol influențează profilul de cedare a alendronatului de sodiu din comprimatele matriceale cu cedare modificată. Gradul de reticulare a carbopolului este elementul definitoriu asupra proprietăților de cedare a comprimatelor matriceale hidrofiele. Profilul de dizolvare diferit al alendronatului de sodiu din comprimatele matriceale cu cedare modificată pe bază de carbopol este confirmat și de valorile celor doi parametri de control  $f_1$  și  $f_2$ . Factorul de similaritate  $f_2$  are valoarea 50,940, puțin peste 50 – limita inferioară a criteriului de acceptare, la compararea formulei F1 ca referință și F3 ca formulă test, însă această valoare este determinată de procentul de alendronat de sodiu dizolvat în a doua jumătate a intervalului de desfășurare a testului de dizolvare, după  $t = 6$  ore. În prima parte a testului și în special în primele două ore, la pH 1,2, cele două formule au avut un profil de dizolvare total diferit

determinat de prezența în formula F3 a C 974, polimer cu grad de reticulare mare.

mecanismelor cinetice prin care se produce eliberarea substanței medicamentoase din formulele analizate.

Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu impun necesitatea continuării studiilor pentru clarificarea

## BIBLIOGRAFIE

1. **Bartl R., Frisch B., von Tresckow B. et al.** Bisphosphonates in medical practice, New York: Springer, 2005: 7 - 205.
2. **Bone H., Hosking D., Devogelaer J.P. et al.** Ten years/ experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189–1199.
3. \*\*\* **Fosamax®** (alendronate sodium) package insert, Merck&Co.Inc., 2008, accessed via the internet at <http://www.merck.com/product/Fosamax>
4. \*\*\***Doc. Ref.:** EMEA/360723/2009, accessed via the internet at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Fosavance/23778305en>.
5. **Rogge C.M., Taft R.D.** Preclinical Drug Development, New York: Informa Healthcare, 2010: 161-196.
6. **DeLoyd V.A., Popovich G.N., Ansel C.H.** Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2005: 240-266.
7. **Lăcrămioara Ochiuz, Grațîela Popa** Development of Hydrophilic Swellable Carbopol Matrix for Extended Release of Alendronate Tablets. *Farmacia* 2008, LVI(5): 521-531.
8. **Xiaoling L., Bhaskara R.J.** Design of Controlled Release Drug Delivery Systems, New – York: McGraw – Hill, 2006: 1-41.
9. \*\*\* **United States Pharmacopeia 32**, National Formulary 27, New York, 2009: 1013.
10. \*\*\* **Farmacopeea Romana**, ed. a X-a, București, Ed. Medicală, 2004 (supliment): 59-74.
11. **Beysac E., Lavigne J.** Dissolution study of active pharmaceutical ingredients using the flow through apparatus USP 4. *Dissolution Technol*, 2005;12: 23-25.