

Comprimidos de liberación inmediata de Valsartán y Efavirenz: El papel de la concentración de superdisgregantes

Immediate Release Tablets of Valsartan and Efavirenz: Role of Concentration of Superdisintegrants

KESAVAN K.*¹, RAO UV², BINDU K², RAJINIKANTH PS¹, WANI M² Y BALASUBRAMANIAM J²

¹Department of Pharmaceutics, Institute of Technology, Banaras Hindu University, Varanasi – 221 005, India

²ISP (Hong Kong) Limited, Rajbhavan Road, Somajiguda, Hyderabad – 500 082, India

Dirección postal: Kesavan K, Department of pharmaceutics, Institute of Technology, Banaras Hindu University, Varanasi, Uttar Pradesh – 221005.

Correo electrónico: k7_76@rediffmail.com

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue formular comprimidos de rápida disgregación, obtenidos mediante compresión directa, de fármacos con baja solubilidad en agua y diferentes grados de solubilidad, tomando como modelo Valsartán y Efavirenz. Se estudió el efecto de diversas concentraciones de diferentes superdisgregantes como crospovidona, croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón sobre el tiempo de disgregación y la disolución del fármaco in vitro. Se observó que el tiempo de disgregación del comprimido con mejor liberación inmediata, de entre todas las formulaciones probadas, fue de $21,5 \pm 1,26$ s y $20,16 \pm 0,85$ s para los comprimidos de Valsartán y Efavirenz, respectivamente que contenían, en ambos casos, un 20% de crospovidona. La liberación del fármaco (tanto en los comprimidos de Valsartán como Efavirenz) fue más rápida en el caso de las formulaciones con crospovidona en comparación con la otra formulación. El efecto fue más evidente en el caso de Efavirenz, cuya solubilidad en agua es menor que la de Valsartán. Se observó que era necesario un 20% de crospovidona para obtener una liberación del fármaco del 80% en comprimidos de Efavirenz. Los estudios por calorimetría diferencial de barrido no indicaron ninguna incompatibilidad fármaco-excipientes. En conclusión, se obtuvieron por compresión directa comprimidos de rápida disgregación de Valsartán y Efavirenz con tiempos de disgregación más cortos y una alta velocidad de disolución. Además, la crospovidona resultó ser un mejor disgregante tanto para Valsartán como para Efavirenz, de acuerdo con el tiempo de disgregación y los valores T80% obtenidos.

PALABRAS CLAVE: Valsartán. Efavirenz. Disolución in-vitro. Superdisgregantes. Comprimidos de liberación inmediata.

ABSTRACT

The objective of this study was to formulate directly compressible fast disintegrating tablets of poorly water soluble drugs with different extent of drug solubilities, like valsartan and efavirenz, as model drugs. Effect of varying concentrations of different superdisintegrants such as crospovidone, croscarmellose sodium, and sodium starch glycolate on disintegration time and in vitro drug dissolution was studied. The disintegration time of the best immediate release tablet formulation among those tested was observed to be 21.5 ± 1.26 sec and 20.16 ± 0.85 sec for valsartan and efavirenz tablets containing 20% of Crospovidone, respectively. Drug release (from both valsartan and Efavirenz tablets) was faster from formulations containing crospovidone compared to the other formulation. The effect was more apparent in Efavirenz, which has lesser aqueous solubility than valsartan. It was observed that 20% crospovidone was required to achieve 80% drug release from efavirenz tablets. Differential scanning calorimetric studies did not indicate any drug-excipient incompatibility. In conclusion, directly compressible fast disintegrating tablets of valsartan and efavirenz with shorter disintegration times and high dissolution rate were obtained and crospovidone seemed to be a better disintegrant for both valsartan and efavirenz, based on disintegration time and T80% values obtained.

KEYWORDS: Valsartan. Efavirenz. In-vitro dissolution. Superdisintegrants. Immediate release tablets.

Fecha de recepción: 15-09-2008

Fecha aceptación: 10-11-2008

INTRODUCCIÓN

La velocidad de absorción de un fármaco sólido de administración oral suele estar con frecuencia controlada por la velocidad de disolución del fármaco en los fluidos gastrointestinales. Una velocidad de absorción limitada por la disolución aparece especialmente en fármacos de baja solubilidad.

El análisis de disolución determina la cantidad acumulada de fármaco que se disuelve en función del tiempo. La disolución del fármaco a partir de una forma de dosificación implica al menos dos etapas consecutivas. La liberación del soluto o fármaco de la matriz de la formulación (disgregación), seguida de la disolución del fármaco (solubilización de las partículas del fármaco) en el medio líquido. La velocidad de disolución global depende de la más lenta de estas dos etapas.¹

Un gran número de fármacos, tanto de los que están en desarrollo como ya disponibles en el mercado, presentan el problema de ser poco solubles en medio acuoso. Esto puede dar lugar a una biodisponibilidad baja y, con frecuencia, a velocidades de disolución variables. De acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica (Biopharmaceutical Classification System, BCS), se considera que un compuesto es poco soluble cuando su dosis terapéutica más alta no es soluble en 250 ml o menos del medio acuoso con un pH de entre 1,2 y 7,5 a 37° C. Normalmente, para un compuesto de baja solubilidad en agua, la dosis más alta dividida por la más baja solubilidad en el rango de pH 1,2-7,5 debería ser mayor de 250.¹

Con la llegada de la compresión directa, que ofrece numerosas ventajas con respecto a otros procesos de fabricación de comprimidos² como, por ejemplo, la granulación húmeda, ha aumentado el uso de superdisgregantes. Los superdisgregantes mejoran, por lo general, la eficacia disgregante, lo que se traduce en una reducción de la cantidad utilizada en comparación con los disgregantes tradicionales.

Valsartán (VST) es un antagonista de los receptores de angiotensina II, que actúa sobre el subtipo AT1 y se encuentra disponible en comprimidos de 80, 160 y 320 mg (solo o en combinación con hidroclorotiazida). Está indicado para el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y el post-

INTRODUCTION

The rate of absorption of an orally administered solid drug is often controlled by the rate of dissolution of the drug in the gastrointestinal fluids. Dissolution rate-limited absorption occurs particularly with poorly soluble drugs.

The dissolution test determines the cumulative amount of drug that goes into solution as a function of time. Dissolution of drug from a dosage form involves at least two consecutive steps. Liberation of the solute or drug from the formulation matrix (disintegration), followed by dissolution of the drug (solubilisation of the drug particles) in the liquid medium. The overall rate of dissolution depends on the slower of these two steps.¹

Many drugs, both in development and already available in the market, have the problem of being poorly soluble in aqueous media. This can lead to poor bioavailability and frequently results in variable dissolution rates. Based on the Biopharmaceutical Classification System (BCS), compounds are considered to be poorly soluble when their highest therapeutic dose is not soluble in 250ml or less of aqueous media from pH ranging from 1.2 to 7.5 at 37°C. Typically, for a compound with low aqueous solubility, the highest dosage strength divided by the lowest solubility in the pH range 1.2-7.5 would be greater than 250.¹

With the advent of direct compression, which offers many advantages over other tablet manufacturing processes², such as wet granulation, the use of superdisintegrants have increased. Superdisintegrants, generally improve disintegrant efficiency resulting in decreased use levels when compared to traditional disintegrants.

Valsartan (VST) is an angiotensin II receptor antagonist, acting on the AT1 subtype and is available as 80, 160 and 320 mg tablets (alone or in combination with hydrochlorothiazide). It is indicated for treatment of high blood pressure, of congestive heart failure (CHF), and post-myocardial infarction (MI) and is typically prepared by roller compaction, followed by compression to yield tablets and uses very high quantities (about 15% by weight) of crospovidone as disintegrant.³ Efavirenz (EFZ) is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) and is used as part of highly active antiretroviral therapy (HAART) for the treatment of a human immunodeficiency

infarto de miocardio. Se prepara normalmente mediante compactación con rodillo, seguida de un proceso de compresión para la obtención de los comprimidos y se utilizan cantidades muy altas de crospovidona (alrededor del 15% por peso) como disgregante.³ Efavirenz (EFZ) es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR o NNRTI, por sus siglas en inglés) que se utiliza como parte de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1. Se utiliza también en combinación con otros agentes antirretrovirales como parte de un régimen de profilaxis postexposición para evitar la transmisión del VIH en el caso de personas expuestas a materiales asociados con un alto riesgo de transmisión del VIH. Los comprimidos de Efavirenz están disponibles en dosis de 600 mg, mientras que dosis inferiores (50, 100 y 200 mg) están disponibles como cápsulas. El comprimido se prepara normalmente mediante un proceso de granulación húmeda y se incluye lauril sulfato sódico (SLS) en la formulación, probablemente para favorecer una mejor disolución del fármaco.

En el presente estudio hemos intentado formular comprimidos de liberación inmediata de dos fármacos modelo de baja solubilidad, con diferentes grados de solubilidad acuosa: VST (ligeramente soluble) y EFZ (poco soluble), con un nivel de dosificación de 100 mg cada uno mediante compresión directa utilizando distintas concentraciones de superdisgregantes, con el objetivo de obtener una disolución más rápida de VST y EFZ desde sus respectivas formulaciones de comprimido.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Valsartán se adquirió en Hetero Labs Limited (Hyderabad, India); Efavirenz se adquirió en Aurobindo Pharma Ltd. (Hyderabad, India); celulosa microcristalina (Avicel PH 102), croscarmelosa sódica (Ac-di-sol –FMC biopolymer), glicolato sódico de almidón (Glycol YS, Roquette) y crospovidona NF (Polyplasdone XL & XL-10 - ISP) fueron facilitados gratuitamente por Aurobindo Pharma Ltd., Hyderabad. El resto de productos químicos y reactivos utilizados eran de grado

virus (HIV) tipo 1. It is also used in combination with other antiretroviral agents as part of an expanded post exposure prophylaxis regimen to prevent HIV transmission for those exposed to materials associated with a high risk for HIV transmission. Tablets of Efavirenz are available at 600 mg dose, while lower doses (50, 100 and 200 mgs) are available as capsule. The tablet is typically prepared by a wet granulation process and Sodium Lauryl Sulfate (SLS) is included in the formulation, probably to aid in enhancing the dissolution of the drug.

In the present study we have attempted to formulate immediate release tablets of two model poorly soluble drugs, with varying degrees of aqueous solubility – VST (slightly soluble) and EFZ (poorly soluble) at dose level of 100 mg each by direct compression using various concentrations of superdisintegrants, with an aim of achieving faster dissolution of both VST and EFZ from their respective tablet formulations.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Valsartan was purchased from Hetero Labs Limited (Hyderabad, India); Efavirenz was purchased from Aurobindo Pharma Ltd. (Hyderabad, India); Microcrystalline cellulose (Avicel PH 102), Croscarmellose Sodium (Ac-di-sol –FMC biopolymer), Sodium starch glycolate (Glycol YS, Roquette) Crospovidone NF (Polyplasdone XL & XL-10 - ISP) were gifted by Aurobindo Pharma Ltd., Hyderabad. All other chemicals and reagents used were of analytical or pharmacopoeial grade and were used as supplied.

Preparation of immediate release Tablets

All of the formulation components other than the lubricant and glidant were accurately weighed passed through a 40-mesh sieve and mixed in a V-blender for 15 min. The obtained blend was lubricated with magnesium stearate and talc for another 5 min and the resultant mixture was directly compressed into tablets. The amount of all the tablet components other than superdisintegrants and Avicel 102 (filler) were kept constant. Round biconvex tablets of 550 mg in weight and

analítico o farmacopeico y se utilizaron tal como fueron suministrados.

Preparación de los comprimidos de liberación inmediata

Todos los componentes de la formulación, a excepción del lubricante y el deslizante, se pesaron con precisión, se pasaron por un tamiz de malla 40 y se mezclaron en una mezcladora en V durante 15 minutos. La mezcla obtenida se lubricó con estearato de magnesio y talco durante otros 5 minutos y la mezcla resultante se comprimió directamente para obtener los comprimidos. Las cantidades de todos los componentes del comprimido, a excepción de los superdisgregantes y Avicel 102 (relleno), se mantuvieron constantes. Se prepararon comprimidos biconvexos redondos de 550 mg de peso y 12,5 mm de diámetro con una máquina de comprimir rotatoria simple de 16 posiciones (modelo CAD MACH CMD4, Ahmedabad, India). El grosor y la dureza de los comprimidos se mantuvieron en $5,4 \pm 0,25$ mm y 100 ± 5 N respectivamente para todas las formulaciones. En las Tablas 1 y 2 se especifican las composiciones de las distintas formulaciones de VST y EFZ estudiadas respectivamente.

12.5 mm in diameter were prepared using an instrumented 16-station single rotary tablet press (CAD MACH model CMD4, Ahmedabad, India). Tablet thickness and hardness were maintained at 5.4 ± 0.25 mm and 100 ± 5 N, respectively for all of the formulations. Table 1 and Table 2 outlines the compositions of various VST and EFZ formulations studied respectively.

TABLA 1. Composición cuantitativa de comprimidos de liberación inmediata de valsartán (mg/comprimido).
TABLE 1. Quantitative composition of valsartan immediate release tablets (mg/tablet).

INGREDIENTES <i>INGREDIENTS</i>	CONTROL <i>CONTROL</i>	CONCENTRACIÓN SUPERDISGREGANTES (%) DE CP/CCS/SSG <i>SUPERDISINTEGRANTS CONCENTRATION (%) OF CP/CCS/SSG</i>			
		2%	5%	10%	20%
Valsartán <i>Valsartan</i>	100	100	100	100	100
Avicel PH 102 <i>Avicel PH 102</i>	439	428	411,5	384	329
Superdisgregantes <i>Superdisintegrants</i>	-	11	27,5	55	110
Estearato de magnesio <i>Magnesium stearate</i>	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Talco <i>Talc</i>	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Total <i>Total</i>	550	550	550	550	550

TABLA 2. Composición cuantitativa de comprimidos de liberación inmediata de efavirenz (mg/comprimido).
TABLE 2. Quantitative composition of valsartan immediate release tablets (mg/tablet).

INGREDIENTES INGREDIENTS	CONTROL CONTROL	CONCENTRACIÓN SUPERDISGREGANTES (%) DE CP/CCS/SSG SUPERDISINTEGRANTS CONCENTRATION (%) OF CP/CCS/SSG			
		2%	5%	10%	20%
Efavirenz <i>Efavirenz</i>	100	100	100	100	100
Avicel PH 102 <i>Avicel PH 102</i>	439	428	411,5	384	329
Superdisgregantes <i>Superdisintegrants</i>	-	11	27,5	55	110
Estearato de magnesio <i>Magnesium stearate</i>	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Talco <i>Talc</i>	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Total <i>Total</i>	550	550	550	550	550

Evaluación de VST y EFZ

VST and EFZ Evaluation

Variación del peso

Weight Variation

Se seleccionaron aleatoriamente veinte comprimidos de un lote de 500 para cada formulación y se pesaron mediante una balanza digital Sartorius. Se registraron la media ± desviación estándar (D.E.) y la desviación estándar relativa (D.E.R.).

Twenty tablets from a batch size of 500 were randomly selected from each formulation and weighed using a Sartorius digital balance. The mean ± standard deviation (SD) and relative standard deviation (RSD) were recorded.

Variación del grosor

Thickness Variation

Se seleccionaron aleatoriamente diez comprimidos de cada formulación y se midió su grosor con un micrómetro de calibración de rosca digital (micrómetro Digimatic, Mitutoyo, Japón). Se calcularon los valores de media ± D.E. y D.E.R.

Ten tablets from each formulation were taken randomly and their thickness was measured with a digital screw gauge micrometer (Digimatic micrometer, Mitutoyo, Japan). The mean ± SD and RSD values were calculated.

Dureza y friabilidad

Hardness and Friability

Se midió la dureza o resistencia al aplastamiento de las formulaciones de VST y EFZ probadas utilizando un medidor de dureza Erweka TBH 310 MD (Alemania).

Hardness or crushing strength of the tested VST and EFZ formulations were measured using the Erweka TBH 310 MD, hardness tester (Germany).

Se midió la friabilidad de una muestra de 20 formulaciones de VST y EFZ con un medidor de friabilidad Erweka tipo USP (Alemania). Los comprimidos, pesados previamente, se colocaron en un medidor de friabilidad con compartimentos de plástico conectado a un motor a una velocidad de giro de 25 rpm durante 4 minutos. A conti-

The friability of a sample of 20 VST and EFZ formulations was measured utilizing a USP-type Erweka friabilator (Germany). Pre-weighed tablets were placed in a plastic chambered friabilator attached to a motor revolving at a speed of 25 rpm for 4 min. The tablets were then de-dusted, reweighed, and percentage weight loss (friability) was calculated.

nuación, se retiró el polvo de los comprimidos, se pesaron de nuevo y se calculó la pérdida de peso porcentual (friabilidad).

Uniformidad de contenido

Las formulaciones de VST y EFZ se sometieron a estudio para determinar el contenido de fármaco. Se seleccionaron aleatoriamente diez comprimidos de cada formulación y se pulverizaron hasta obtener un polvo fino. Se tomaron por triplicado alícuotas pesadas con una cantidad de polvo equivalente a una sola dosis y se sometieron a estudio para determinar el contenido de fármaco mediante un espectrofotómetro UV-VIS (Modelo 8453 Agilent Technologies, Alemania) a la longitud de onda de 250 nm⁴ y 246 nm⁵ respectivamente.

Tiempo de disgregación in vitro

Se midió el tiempo de disgregación in vitro (TD) de VST y EFZ en 1000 ml de agua Millipore. Para la disgregación se utilizan 6 tubos de cristal de 3 pulgadas (76 mm) de longitud, abiertos por la parte superior y sujetos al tamiz de malla 10 en el fondo del bastidor de la cesta. Para determinar el tiempo de disgregación, se introdujo un comprimido en cada tubo y el bastidor de la cesta se colocó en un vaso de precipitado de 1000 ml de agua a 37 ± 2°C, de forma que los comprimidos permanecían 2,5 cm por debajo de la superficie del líquido en su movimiento ascendente y descendían hasta un máximo de 2,5 cm con respecto al fondo del vaso de precipitado. Se utilizó un dispositivo accionado por motor estándar para mover el bastidor de la cesta con los comprimidos hacia arriba y hacia abajo a lo largo de una distancia de 5-6 cm a una frecuencia de 28-30 ciclos/min. Se tomaron medidas con réplicas (n=6) y se registraron los valores de media ± D.E.

Estudios de liberación in vitro

Se realizaron estudios de liberación de VST y EFZ de distintas formulaciones a 37°C con el aparato II USP (VK 7010 Varian), equipado con un colector de fracciones y un aparato de toma de muestras automático. La velocidad de paleta se mantuvo a 50 rpm y se utilizaron 1000 ml de tampón fosfato con un pH de 6,8 y 900 ml de 1%

Content Uniformity

The VST and EFZ formulations were assayed for drug content. Ten tablets were randomly selected from each formulation and pulverized to a fine powder. Weighed aliquots containing an amount of powder equivalent to a single dose were taken in triplicate and assayed for the drug content utilizing a UV-VIS spectrophotometer (Model 8453 Agilent Technologies, Germany) at a wavelength of 250nm⁴ and 246nm⁵ respectively.

In Vitro Disintegration Time

In vitro disintegration time (DT) of the VST and EFZ were measured in 1000 ml of Millipore water. Disintegration uses 6 glass tubes that are 3 inches long, open at the top, and held against the 10# mesh screen at the bottom end of the basket rack assembly. For testing disintegration time, one tablet was placed in each tube, and the basket rack was positioned 1000 ml beaker of water at 37 ± 2°C such that the tablets remain 2.5cm below the surface of the liquid on their upward movement and descend not closer than 2.5cm from the bottom of the beaker. A standard motor driving device was used to move the basket assembly containing the tablets up and down through a distance of 5-6 cm at a frequency of 28-30 cycles/min. Measurements were carried out in replicates (n=6) and mean ± SD values were recorded.

In Vitro Release Studies

Release studies of VST and EFZ from different formulations were performed at 37°C using USP apparatus II (VK 7010 Varian,) equipped with an auto sampler and fraction collector. Paddle speed was maintained at 50 rpm and 1000 ml of pH 6.8 Phosphate buffer and 900 ml of 1% SLS were used as the dissolution media, for VST and EFZ, respectively. 10-ml aliquots were withdrawn at pre-determined time points (5, 10, 15, 30, 45 and 60 min) and replaced with equal volume of fresh medium, automatically. The aliquots were analyzed for VST and EFZ content, spectrophotometrically at 250nm⁴ and 246 nm⁵, respectively. Drug concentration was calculated from a standard calibration plot and expressed as cumulative % drug dissolved. The

de lauril sulfato sódico como medio de disolución para VST y EFZ respectivamente. Se tomaron alícuotas de 10 ml a tiempos predeterminados (5, 10, 15, 30, 45 y 60 min) y se sustituyeron por un volumen igual de medio fresco automáticamente. Las alícuotas se analizaron para determinar el contenido de VST y EFZ por espectrofotometría a 250 nm⁴ y 246 nm⁵ respectivamente. Se calculó la concentración de fármaco a partir de un gráfico de calibración estándar y se expresó como % acumulado de fármaco disuelto. Los estudios de liberación se realizaron en réplicas de seis. Se consideró el tiempo necesario para la disolución del 80% del fármaco (T80%) para comparar los resultados de disolución.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se utilizó DSC para caracterizar las propiedades térmicas del fármaco, el agente de carga, la mezcla física y las formulaciones de VST y EFZ comprimidas. Los termogramas de DSC se registraron con un calorímetro diferencial de barrido (Q 1000, TA Instruments). Se utilizó nitrógeno ultra puro a una velocidad de flujo de 50 mL/min. Las muestras se analizaron en cubetas de aluminio ondulado y se calentaron de 40 a 200°C a una velocidad de calentamiento lineal de 10°C min⁻¹.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tanto el peso como el grosor de todos los comprimidos preparados (VST y EFZ) se mantuvieron dentro de los valores de media \pm 3% y media \pm 4% respectivamente. Así, los comprimidos preparados tuvieron variaciones de peso y grosor aceptables. Además, la dureza de los comprimidos preparados se mantuvo en 100 \pm 5 N y la friabilidad se situó bastante por debajo del 1%. Las formulaciones de VST y EFZ demostraron uniformidad de contenido, siendo la media de contenido de fármaco del 99,0% y la desviación estándar relativa del 3,0%.

EFZ está disponible en dosis de 100 mg (sólo cápsulas) y la dosis mínima de VST disponible en el mercado es de 80 mg. Por esta razón, en el presente estudio se seleccionó una dosis de 100 mg de ambos fármacos, dado que el objetivo era comprender el efecto de una concentración creciente de superdisgregantes sobre fármacos

release studies were performed in replicates of six. The time required for 80% of drug to be released (T80%) was considered for comparing the dissolution results.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

DSC was used to characterize the thermal properties of the drug, bulking agent, physical mixture, and the compressed VST and EFZ formulations. The DSC thermograms were recorded using a differential scanning calorimeter (Q 1000, TA Instruments). Ultrahigh pure nitrogen was used at a flow rate of 50 mL/min. Samples were analyzed in crimped aluminum pans and heated from 40–200°C at a linear heating rate of 10°C min⁻¹.

RESULTS AND DISCUSSION

Weight and thickness of the all the tablets (VST and EFZ) prepared were within mean \pm 3% and mean \pm 4%, respectively. Thus, the prepared tablets had acceptable variations in weight and thickness. Further, the hardness of the prepared tablets was maintained at 100 \pm 5 N and the friability was well less than 1%. VST and EFZ formulations demonstrated content uniformity, with a mean drug content of 99.0% and relative standard deviation of 3.0%.

EFZ is available in 100 mg dose level (only capsules) and the lowest dose of VST available in the market is 80 mg. Hence a dose of 100 mg was selected for both the drugs in the present study since the aim was to understand the effect of increasing concentration of superdisintegrants on two poorly soluble drugs with different aqueous solubilities.

In vitro disintegration time

All tablets disintegrated rapidly in the USP disintegration test. Increasing the concentration of superdisintegrants resulted in decrease in disintegration time (Table 3). However, for tablets containing CCS and SSG the decrease in disintegration time was observed when concentration was increased from 2 to 10%. Increase in concentration from 10 to 20%, resulted in an increase in disintegration time. In general tablets

de baja solubilidad con distintas solubilidades en agua.

Tiempo de disgregación in vitro

Todos los comprimidos se disgregaron rápidamente en el análisis de disgregación USP. Al aumentar la concentración de superdisgregantes, se observó una disminución del tiempo de disgregación (Tabla 3). Sin embargo, en el caso de los comprimidos con CCS y SSG, se observó una disminución del tiempo de disgregación cuando la concentración aumentó del 2 al 10%. Al aumentar la concentración del 10 al 20%, aumentó el tiempo de disgregación. En general, los comprimidos con CP mostraron tiempos de disgregación más rápidos en todos los niveles de utilización en comparación con otros disgregantes, tanto en el caso de VST como de EFZ. Los polímeros de CP son homopolímeros de N-vinyl 2-pirrolidona densamente reticulados. Su morfología de partícula porosa permite que el comprimido absorba líquidos rápidamente por acción capilar y generar una rápida expansión del volumen y presiones hidrostáticas que dan lugar a la disgregación del comprimido.⁶

containing CP showed faster disintegration times at all use levels when compared to other disintegrants, for both VST and EFZ. CP polymers are densely cross-linked homopolymers of N-vinyl 2-pyrrolidones. Their porous particle morphology enables them to rapidly absorb liquids into the tablet by capillary action and to generate rapid volume expansion and hydrostatic pressures that result in tablet disintegration.⁶

TABLA 3. Eficacia de disolución y tiempos de disgregación de distintas formulaciones de comprimidos de liberación inmediata de VST y EFZ. Los valores representan Media \pm D.E. (n = 6).

TABLE 3. Dissolution efficiency and disintegration times of different VST and EFZ immediate release tablet formulation. Values represent Mean \pm SD (n = 6).

Concentración de superdisgregantes <i>Concentration of superdisintegrants</i>		Fármaco + superdisgregantes <i>Drug + superdisintegrants</i>					
		VST+CCS	VST+SSG	VST+CP	EFZ+CCS	EFZ+SSG	EFZ+CP
2%	T80%	34,78	32,00	15,42	ND	ND	ND
	TD (s)	152 \pm 3,5	141 \pm 3,42	75 \pm 2,15	145 \pm 3,62	121 \pm 3,36	65 \pm 2,31
5%	T80%	14,87	11,42	11,67	ND	ND	ND
	TD (s)	94 \pm 3,14	72 \pm 3,06	45 \pm 2,62	62 \pm 2,15	65 \pm 2,34	48 \pm 1,86
10%	T80%	20,27	10,25	9,76	ND	ND	ND
	TD (s)	58 \pm 3,21	46 \pm 3,05	26 \pm 2,16	54 \pm 2,07	35 \pm 1,86	24 \pm 1,72
20%	T80%	13,84	9,91	5,34	ND	42,05	38,89
	TD (s)	75 \pm 3,13	59 \pm 2,85	21,5 \pm 1,26	62 \pm 2,45	58 \pm 1,26	20,16 \pm 0,85

Se pudo observar a simple vista cómo los comprimidos formulados con CP se disgregan rápidamente en finas partículas más o menos uniformes, mientras que los comprimidos formulados con CCS y SSG parecían disgregarse

Visually, tablets formulated with CP could be seen to rapidly disintegrate into more or less uniform fine particles; while tablets formulated with CCS and SSG appeared to disintegrate much more slowly into more or less uniform

mucho más lentamente en partículas más o menos uniformes más gruesas. Los comprimidos con CCS y SSG parecían dilatarse inmediatamente. Esto estaba en consonancia con hallazgos previos que indicaban que los comprimidos con CCS y SSG se dilataban considerablemente antes de disgregarse.^{7, 8, 9}

La rápida dilatación de estos comprimidos tras humedecerse puede atribuirse en parte a la recuperación de deformación. Sin embargo, los comprimidos formulados con un 2% de disgregante tendieron a separarse longitudinalmente en secciones superiores e inferiores en lugar de disgregarse en partículas; y los fragmentos relativamente más grandes que se generaron de este modo no eran lo suficientemente pequeños para atravesar el tamiz del medidor de disgregación. Cuando se utilizaron concentraciones del 5 y 10%, los comprimidos con CCS y SSG se disgregaron en fragmentos grandes de forma irregular. Si se tienen en cuenta los tiempos de disgregación más cortos medidos (Tabla 3) mediante el aparato de disgregación, estos fragmentos deben ser asociaciones de partículas débilmente unidas que pueden persistir aparentemente en las condiciones del análisis.

Estudios de liberación in vitro

En las Figuras 1 y 2 se muestra el efecto de las distintas concentraciones de superdisgregantes sobre la liberación de VST y EFZ, respectivamente. En la Tabla 3 se muestra el tiempo necesario para la liberación del 80% del fármaco,¹⁰ que se consideró para comparar los resultados de disolución de los comprimidos de VST y EFZ preparados con distintas concentraciones de SD.

coarser particles. Tablets containing CCS and SSG seemed to swell immediately. This was in accordance with earlier findings where tablets prepared with CCS and SSG showed tremendous swelling before disintegration.^{7, 8, 9}

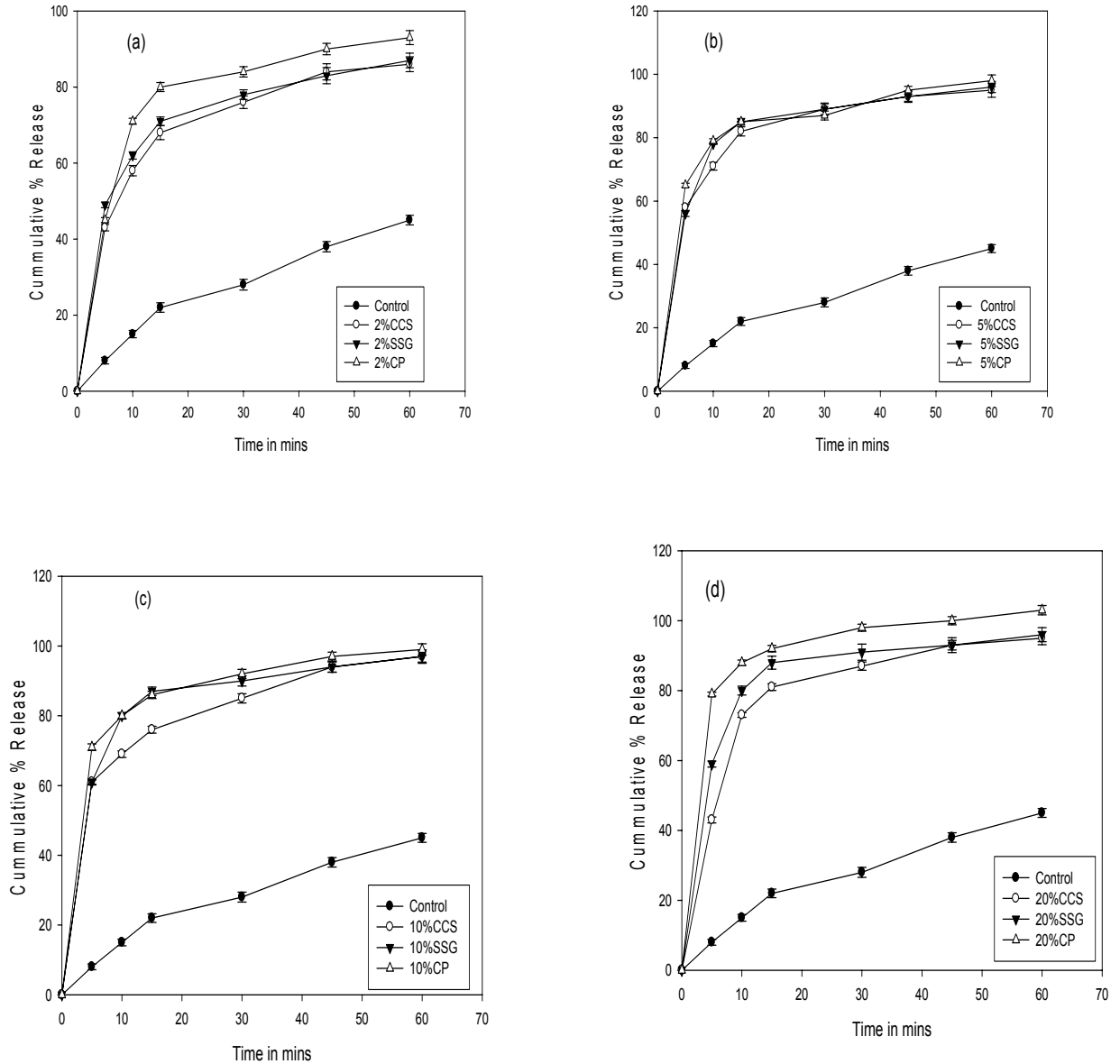
The rapid swelling of these tablets upon wetting may partly be attributed to the recovery of deformation. However, those tablets formulated with 2% disintegrant tended to separate axially into upper and lower sections instead of disintegrating into particles; and the relatively larger fragments, thus generated were not small enough to pass through the screen of the disintegration tester. When used at 5 and 10% concentrations, tablets containing CCS and SSG disintegrated further into large irregularly shaped fragments. Considering the shorter disintegration times measured (Table 3) by the disintegration apparatus, these fragments must be weakly held particle associations that could apparently persist under the test conditions.

In Vitro Release Studies

Effect of different concentrations of superdisintegrants on release from VST and EFZ are shown in Figures 1 and 2, respectively. The time required for 80% of drug to be released,¹⁰ which was considered for comparing the dissolution results for the VST and EFZ tablets prepared with different concentrations of SD are shown in Table 3.

FIGURA 1. Disolución de valsartán a partir de comprimidos de liberación inmediata con distintas concentraciones de superdisgregantes en 1000 ml de tampón fosfato con pH 6,8. Los valores representan Media \pm D.E. (n = 6).

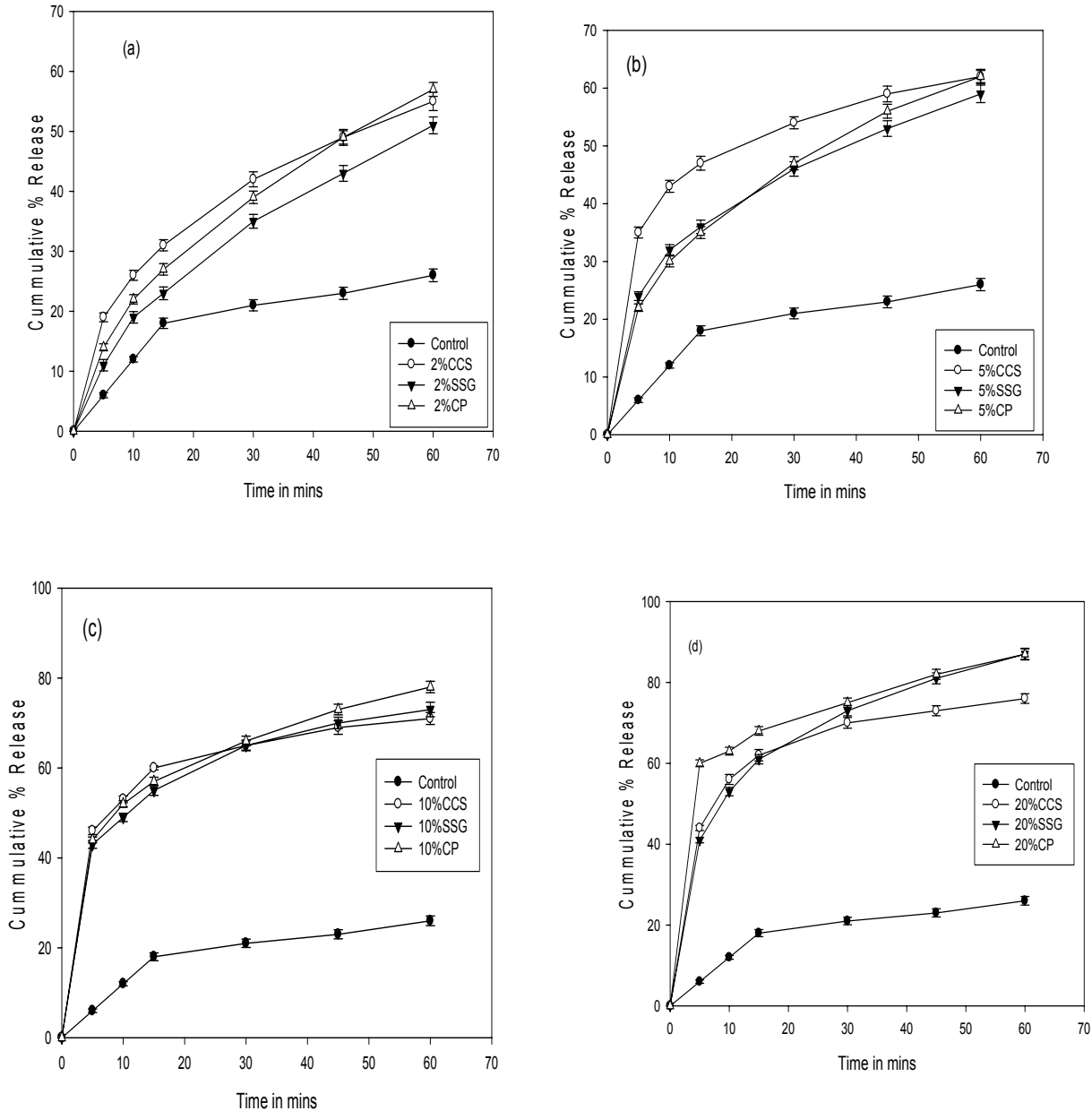
FIGURE 1. Dissolution of valsartan from immediate release tablets with different concentrations of superdisintegrants in 1000 ml of pH 6.8 phosphate buffer. Values represent Mean \pm SD (n = 6).



a, b, c y d - Estudios de liberación in vitro con 2%, 5%, 10% y 20% de distintos superdisgregantes y control, respectivamente.
 a, b, c and d - In-vitro release studies in 2%, 5%, 10% and 20% level of different superdisintegrants and control, respectively.

FIGURA 2. Disolución de efavirenz a partir de comprimidos de liberación inmediata con distintas concentraciones de superdisgregantes en 900 ml de agua con 2% de SLS. Los valores representan Media \pm D.E. (n = 6).

FIGURE 2. Dissolution of efavirenz from immediate release tablets with different concentrations of superdisintegrants in 900 ml of water with 2% SLS. Values represent Mean \pm SD (n = 6).



a, b, c y d – Estudios de liberación in vitro con 2%, 5%, 10% y 20% de distintos superdisgregantes y control, respectivamente.
 a, b, c and d - In-vitro release studies in 2%, 5%, 10% and 20% level of different superdisintegrants and control, respectively.

El valor T80 se determinó ajustando los datos de disolución a un modelo de cuatro parámetros usando el algoritmo de Marquardt-Levenberg (Sigmaplot 9.0 SPSS Inc., Chicago, IL).

$$y = \text{mín} + \frac{\text{máx} - \text{mín}}{1 + 10^{[\log \text{EC50} - x] \cdot \text{pendiente}}}$$

En esta ecuación, y, representa el % acumulado de fármaco liberado; x, el tiempo (mín.); mín, la línea base del % de fármaco liberado en 0 min.; máx, la meseta del % de fármaco liberado en 60 min. y pendiente, la pendiente de la curva en el centro de transición EC50.

Tanto en el caso de VST como de EFZ, se observó un aumento en la velocidad de disolución con un aumento de la concentración de disgregante. El aumento de la disolución del fármaco con un aumento de la concentración de disgregante fue más significativo en el caso de EFZ que en el de VST. Probablemente esto podría atribuirse al hecho de que EFZ es un fármaco prácticamente insoluble (solubilidad en agua 0,0085 mg/ml), mientras que VST es un fármaco ligeramente soluble (solubilidad en agua 0,0234 mg/ml). En otras palabras, aunque los estudios de disolución de los comprimidos de ambos fármacos se realizaron en sus respectivos medios de disolución recomendados, el efecto de aumentar la concentración de disgregante fue más patente en el caso de las formulaciones de EFZ debido a su pobre solubilidad en agua en comparación con VST.

En el caso de VST, CP mostró prácticamente una disolución de 2 a 3 veces más rápida, en lo que se refiere a los valores T80, que otros disgregantes al utilizarse en cantidades de 2 y 20%. Sin embargo, al utilizar un 5% de disgregante, todos los disgregantes mostraron velocidades de liberación similares, lo que sugiere que una cantidad del 5% puede ser óptima para VST cuando se utiliza en dosis de 100 mg. No obstante, al utilizar un 20%, los comprimidos con CP como disgregante se disgregaron de forma casi inmediata con un tiempo de disgregación inferior a 30 segundos. Este factor puede ser crucial al formular comprimidos de VST de dosis mayores (160 y 320 mg), dado que la ruptura de los comprimidos en fragmentos más finos puede promover la disolución del fármaco al proporcionar áreas superficiales totales más grandes para que la disolución del fármaco

The T80 was determined by fitting the dissolution data to a four parametric logistic model using the Marquardt-Levenberg algorithm (Sigmaplot 9.0 SPSS Inc., Chicago, IL).

$$y = \text{min} + \frac{\text{max} - \text{min}}{1 + 10^{[\log \text{EC50} - x] \cdot \text{hillslope}}}$$

In this equation, y, represents the Cumulative % drug released; x, the time (min); min, the baseline of % drug released at time 0 min; max, the plateau of % drug released at time 60 min and hill slope, the slope of the curve at transition center EC50.

In case of both VST and EFZ an increase in rate of dissolution was observed with an increase in disintegrant concentration. The increase in drug dissolution with an increase in disintegrant concentration was more significant in case of EFZ than in VST. This could probably be attributed to the fact that EFZ is a practically insoluble drug (aqueous solubility is 0.0085 mg/ml), while VST is a slightly soluble drug (aqueous solubility 0.0234 mg/ml). In other words, though the dissolution studies of the tablets of both the drugs were studied in their respective recommended dissolution media, the effect of increasing disintegrant concentration was more apparent in case of EFZ formulations owing to its relatively poor aqueous solubility than VST.

In case of VST, CP showed almost 2 to 3 times faster dissolution, in terms of T80 values, than other disintegrants, when used at 2 and 20% levels. However, at 5% disintegrant level, all the disintegrants showed similar release rates, suggesting that 5% level may be optimum for VST when used at dose level of 100 mg. But, when used at 20% level, tablets containing CP as disintegrant disintegrated almost immediately with disintegration time as short as less than 30 seconds. This factor may be crucial while formulating VST tablets of higher strengths (160 and 320 mg), since breaking of tablets into finer fragments may promote drug dissolution by providing larger total surface areas for drug dissolution to take place. This hypothesis is based on the fact that tablets containing 160 mg of VST and 12.5 mg of hydrochlorothiazide, prepared by roller compaction typically uses close to 15% of crospovidone as disintegrant.³

tenga lugar. Esta hipótesis se basa en el hecho de que los comprimidos con 160 mg de VST y 12,5 mg de hidrocortiazida, preparados mediante compactación con rodillo, suelen utilizar cerca de un 15% de crospovidona como disgregante.³

En el caso de EFZ, CP mostró una liberación significativamente más rápida en todos los niveles en comparación con otros disgregantes. Sólo los comprimidos con un 20% de CP consiguieron una liberación del 80%. Esta liberación inicial más rápida de los comprimidos con CP podría deberse a las aparentes diferencias de tamaño de las partículas generadas tras la disgregación de los comprimidos. A diferencia del movimiento ascendente y descendente del aparato de análisis de disgregación, la fuerza de agitación que ejercen las paletas de disolución (50 rpm) puede no ser lo suficientemente fuerte para causar la ruptura completa de los fragmentos relativamente más grandes resultantes de la disgregación de los comprimidos con CCS y SSG.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Las Figuras 3 y 4 muestran los termogramas de DSC registrados para VST y EFZ puros y sus respectivos comprimidos con un 20% de disgregantes, respectivamente. En ambos casos, se observó que el proceso endotérmico característico (correspondiente a la fusión de los fármacos) tanto de VST como de EFZ no varió de forma apreciable, lo que sugiere la inexistencia de cualquier interacción entre el fármaco y los excipientes del comprimido. La disminución en la intensidad del pico endotérmico observado se debió al efecto de dilución de los excipientes del comprimido utilizados, más que a la disminución en la cristalinidad del fármaco en sí. Con el objeto de confirmar este % de cristalinidad de los fármacos presentes en los comprimidos, se procedió a su cálculo mediante la fórmula

$$\% \text{ de cristalinidad} = 100 \times \Delta H_s / (\Delta H_c \times C);$$

donde ΔH_s es la entalpía de fusión del comprimido (muestra); ΔH_c es la entalpía de fusión del fármaco puro y C es la fracción de peso del fármaco en el comprimido.

In case of EFZ, CP showed significantly faster release at all levels when compared to other disintegrants. Only tablets containing 20% level of CP achieved 80% release. The initial faster release from the CP containing tablets could be due to the apparent differences in the size of the particles generated after the disintegration of the tablets. Unlike the up and down movement of the disintegration test apparatus, the mild agitation force exerted by the dissolution paddles (50 rpm) apparently may not be strong enough to cause a complete breakdown of relatively larger fragments that resulted from disintegration of tablets containing CCS and SSG.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Figures 3 and 4 show the DSC thermograms recorded for pure VST and EFZ and their respective tablets containing 20% of disintegrants, respectively. In both the cases it was observed that the characteristic endotherm (corresponding to melt of the drugs) for both VST and EFZ did not shift appreciably, suggesting lack of any interaction between the drug and the tablet excipients. The decrease in the intensity of the endothermic peak observed was due to the dilution effect of the tablet excipients used, rather than decrease in the crystallinity of the drug per se. In order to confirm this % crystallinity of the drug(s) present in the tablets was calculated using the formula

$$\% \text{ crystallinity} = 100 \times H_s / (H_c \times C);$$

where H_s is the enthalpy of fusion of tablet (sample); H_c is the enthalpy of fusion of pure drug and C is the weight fraction of the drug in the tablet.

FIGURA 3. DSC de valsartán y comprimidos de valsartán con 20% de distintos disgregantes.
FIGURE 3. DSC of valsartan and tablets of valsartan containing 20% of different disintegrants.

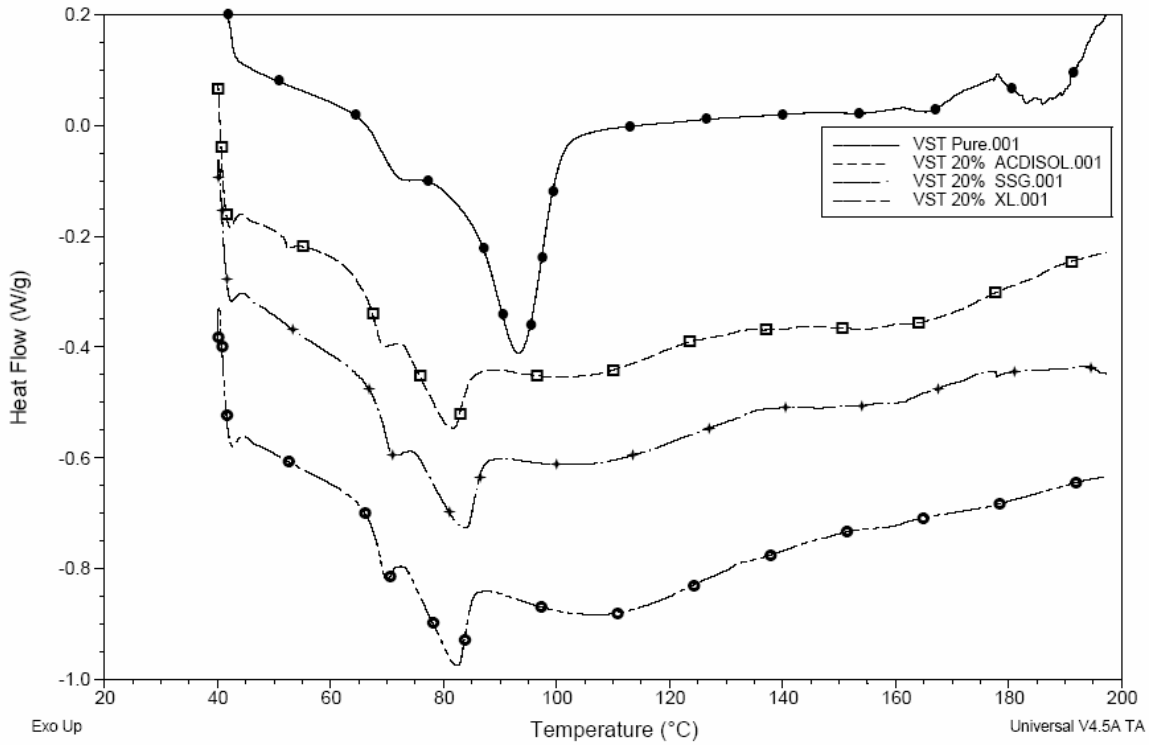
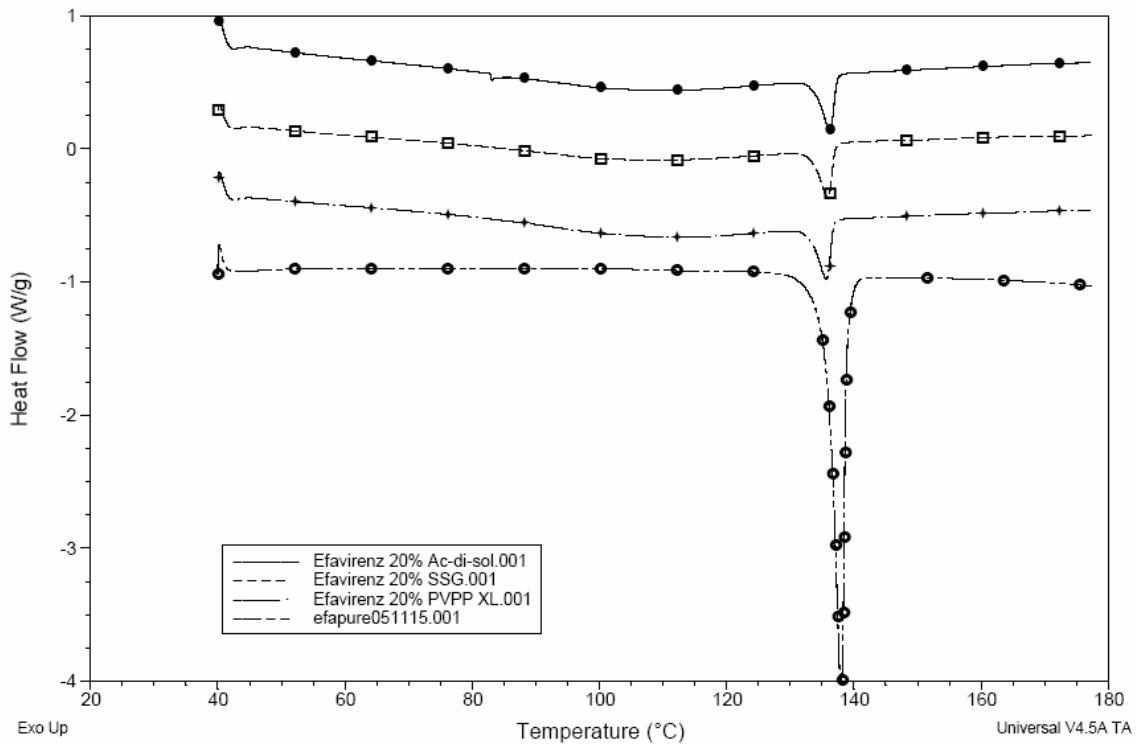


FIGURA 4. DSC de efavirenz y comprimidos de efavirenz con 20% de distintos disgregantes.
FIGURE 4. DSC of efavirenz and tablets of efavirenz containing 20% of different disintegrants.



El % de cristalinidad se situó en todos los casos entre el 98 y el 101%, lo que sugiere que los excipientes del comprimido y el proceso utilizado para la preparación de los comprimidos no alteraron el atributo físico con respecto a la cristalinidad de los fármacos. Por lo tanto, la mejora observada en la disolución se debió al efecto de los disgregantes solos y no a la posible amorfización del fármaco.

CONCLUSIÓN

Se formularon con éxito comprimidos de liberación inmediata de VST y EFZ por compresión directa. De los disgregantes estudiados, CP pareció ser más ventajoso que otros disgregantes al permitir la obtención de comprimidos con tiempos de disgregación más cortos y una liberación más rápida. La eficacia de CP como disgregante fue más patente en el caso de EFZ, que es un fármaco prácticamente insoluble.

Aunque los datos presentados en este estudio parecen favorecer el uso de CP como disgregante, debe establecerse y tratarse la eficacia de CP con otras dosis de ambos fármacos, especialmente las dosis más altas disponibles (320 mg para VST y 600 mg para EFZ) y el efecto del proceso utilizado para la preparación de los comprimidos (compactación con rodillo para VST y granulación húmeda para EFZ).

The % crystallinity in all cases were between 98 to 101 %, suggesting that the tablet excipients and the process used for preparing the tablets did not alter the physical attribute vis-à-vis the crystallinity of the drugs. Hence the improvement observed in the dissolution was due to the effect of disintegrants alone and not because of possible amorphization of the drug.

CONCLUSION

Immediate release tablets of VST and EFZ were formulated successfully by direct compression. Out of the disintegrant studied, CP seemed to be advantageous than other disintegrants, in terms of giving tablets with shorter disintegration times and faster drug release. The effectiveness of CP as disintegrant was more apparent in EFZ, which is a practically insoluble drug.

Though the data reported herein seem to favour the use of CP as a disintegrant, the effectiveness of CP with other doses of both these drugs, especially the highest available doses (320mg for VST and 600 mg for EFZ) and the effect of process used for preparing tablets (roller compaction for VST and wet granulation for EFZ), needs to be established and addressed.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Brown C.K, Chokshi H.P., Nickerson B., Reed R.A., Rohrs B.R. and Shah P.A. Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds. *Pharm.Technol.* 2005; 28(12): 56-65.
2. Zhang Y, Law Y, Chakrabarti S. Physical Properties and Compact Analysis of Commonly used Direct Compression Binder. *AAPS Pharm.Sci.Tech.* 2003; 4(4): 62.
3. Katakuse Y, Kohlmeyer M, Taiké T, Wagner R.F, and Yamato F. Solid oral dosage forms of valsartan. US patent 6,858,228. Feb 2005.
4. Huang H.H. and Huang C. Preparation of solid coprecipitates of amorphous valsartan. US patent 20070166372. July 2007.
5. Veldkamp A.I, Heeswijk R.P.G, Meenhorst P.L et al., Quantitative determination of efavirenz (DMP 266), a novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in human plasma using isocratic reversed-phase high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection" *Journal of Chromatography B.*, 1999, 734: 55-61.
6. International Specialty Products (ISP). Crospovidone Website:<http://www.ispcorp.com/products/pharma/content/brochure/polycros/>. Accessed August 16, 2006.
7. Gorman E.A., Rhodes C.T., and Rudnic E.M. An evaluation of croscarmellose as a tablet disintegrant in direct compression systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1982; 8(3):397-410.
8. Wan L.S.C., Prasad K.P.P. Uptake of water by excipients in tablets. *Int. J. Pharm.* 1989; 50:147-153.
9. Yen S.Y., Chen C.R., Lee M.T., and Chen L.C. Investigation of dissolution enhancement of nifedipine by deposition on superdisintegrants. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1997; 23(3): 313-317.
10. Balasubramaniam J., Bindu K., Rao U. V., Ray D., Haldar R., and Brzezczko A. Effect of superdisintegrants on dissolution of cationic drugs. *Disso. Technol.* 2008; 15 (2): 18-23.