

Aplicación del modelo experimental full factorial 2³ para el desarrollo de un comprimido recubierto conteniendo montelukast y desloratadina

Salas Ospino Sirce¹, Garzón Díaz Juliana¹, Morales Carmona Luis¹, Mena Utria Egberto²

¹ Grupo de investigación en control y tecnología farmacéutica, (GITECFAR). Facultad de Química y Farmacia. Universidad del Atlántico - Colombia.

² Desarrollo de nuevos productos. Laboratorio Farmacéutico Novamed S.A.S.

*Correspondencia: sircesalas@mail.uniatlantico.edu.co

1. Introducción

La prevalencia del asma y la rinitis alérgica ha aumentado en todo el mundo [1, 2]. El tratamiento farmacológico de elección para este tipo de alergias se basa en la administración conjunta de antagonistas de receptores histamínicos y antagonistas receptores de leucotrienos administrados por separado [3]. En el presente estudio se elaboró un comprimido recubierto que contenía dos principios activos utilizados en el tratamiento de alergias respiratorias, montelukast y desloratadina, mediante la aplicación de un diseño experimental (DoE) full factorial 2³.

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales

API 1. Montelukast Chemo S.A; API 2. Desloratadina Chemo S.A; E1. Lactosa SD (Unired Químicas S.A.S); E2. Celulosa microcristalina (Unired Químicas S.A.S); E3. Croscarmelosa sódica (Unired Químicas S.A.S); E4. Dióxido de silicio coloidal. (Silicar Ltda); E5. Estearato de magnesio (Silicar Ltda); Cubierta: Opadry QX White referencia 321A180025. Colorcon®.

2.2. Métodos

2.2.1. Ensayos de compatibilidad Fármaco – Excipiente.

Se realizaron pruebas de compatibilidad en mezclas binarias de fármacos-excipientes. Almace-

nadas a 40 °C y 75 % de humedad relativa (HR) durante 7 semanas. Finalmente, las mezclas fueron leídas en un equipo infrarrojo (Espectrofotómetro IR, Agilent, Cary 630 FTIR).

2.1.2. Aplicación del Diseño Experimental DoE.

Se elaboraron formulaciones como se describe en la tabla No.1.

Tabla 1. Formulación DoE, niveles altos y bajos. C.S.: cantidad suficiente.

Formulación DoE	Bajo -1	Centro 0	Alto +1
Materia prima	mg/ Comp	mg/ Comp	mg/ Comp
API 1	10.58	10.58	10.58
API 2	5.00	5.00	5.00
E3	5.2	10.4	15.6
E1	26.0	122.2	218.4
E2	C.S.	C.S.	C.S.
E4	2.6	2.6	2.6
E5	2.6	2.6	2.6

Se aplicó un DoE full factorial 2³ con 3 variables (E1, E3 y el recubrimiento del comprimido) y 2 niveles. La tabla 2 muestra las combinaciones posibles según las variaciones de los factores.

Según USP 43 NF 38, en cada formulación se evaluó: Índice de Carr <616>; Índice de Hausner <616>; Friabilidad <1216>; Dureza <1217>; Desintegración <701> y Disolución: se empleó una

técnica analítica previamente validada según recomendaciones de FDA, ICH, USP 43 NF 38. Capítulo. <711>. El análisis de datos y análisis estadístico se realizó con ayuda del software de análisis estadístico The Unscrambler X 10.3

Tabla 2. Matriz experimental DoE, utilizada. %A: porcentaje de desintegrante; %B: porcentaje de diluyente; %C: porcentaje de cubierta; +: Valor máximo; -: valor mínimo; 0: valor central.

Formulación	%A	%B	%C	Codificación DoE
1	-	-	-	1
2	+	-	-	a
3	-	+	-	b
4	+	+	-	ab
5	-	-	+	c
6	+	-	+	ac
7	-	+	+	bc
8	+	+	+	abc
9	0	0	0	Central 1
10	0	0	0	Central 2

3. Resultados y Discusión

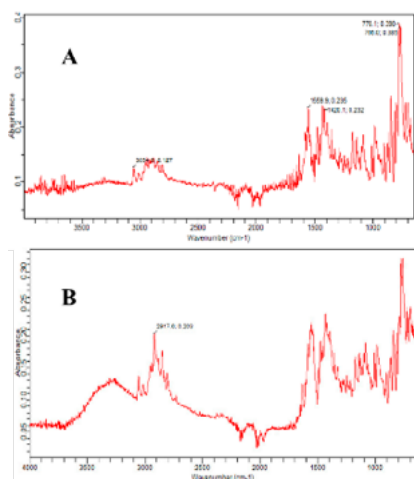


Figura 1: Espectro IR de montelukast - desloratadina (1:1). 1A: Inicio de la estabilidad acelerada; 1B: Final de la estabilidad acelerada

En la figura 1 no se observan incompatibilidades entre el API 1 y API 2, el espectro similar al inicio y al final del estudio. La figura exhibe picos característicos, en el caso de montelukast aparece a los 3054.6 cm-1 con una absorbancia de 0.127, lo cual

indica la presencia de la amina terciaria y el grupo sulfuro. Para desloratadina se evidencia un pico de mayor absorbancia en el espectro con 0.390 a 778.1 cm-1 característico de los enlaces C-Cl. Los grupos aromáticos de doble enlace de ambas moléculas también aparecen en el espectro, absorbiendo en longitudes de onda de 1400 a 1600 cm-1 [4].

Del ensayo de disolución, para montelukast el software arrojó el siguiente modelo matemático:

$$f(x) = []_1 B \text{ Ec. (1)}$$

Dónde: []1= concentración de desintegrante en la tableta recubierta; B= valor obtenido en el b-coefficient para %diluyente.

El modelo matemático resultante para la cuantificación de desloratadina en el presente estudio es:

$$Y = (31.47 x Abs_1) + (-11.27 x Abs_2) + 0.16 \text{ Ec. (3)}$$

Finalmente se definieron los espacios de diseño en donde se obtendrían los mejores resultados de la tableta recubierta de montelukast-desloratadina. Como se puede observar en la figura 2, en este estudio, se pueden optimizar los resultados de las formulaciones en los siguientes rangos: Índice de Carr 16.40-18.40; Índice de Hausner entre 1.17-1.20; Friabilidad 0.04-0.63 %; Dureza 7.81-8.60 Kp; Desintegración 29.13-35.13; Disolución API1: 98.41-103.71 % y Disolución API2: 91.51-100.52 %

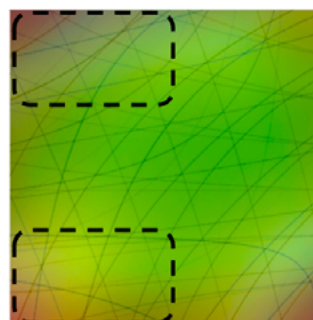


Figura 2. Grafica de espacios de diseño obtenido

4. Conclusiones

Las formulaciones que mejor rendimiento arrojaron fueron aquellas en las que había un equilibrio entre diluyente y desintegrante, estas son la numero 1 (factores variables bajo), ab (desintegrante y diluyente alto) y los puntos centrales. los cuales fueron escogidos como espacios de diseño donde se pueden optimizar las formulaciones de los comprimidos

Referencias bibliográficas

1. Pullerits T, et al. The triad of current asthma, rhinitis and eczema is uncommon among adults: Prevalence, sensitization profiles, and risk factors. *Respiratory Medicine*. 2021;176:106250.
2. Lundbäck B, Backman H, Lötvall J, Rönmark E. Is asthma prevalence still increasing?. *Expet Rev Respir Med*. 2016;10:39-51.
3. Toral Pérez MT, Moral Gil L, Bosque García M. Farmacoterapia de las enfermedades alérgicas. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;2:35-49.
4. Skoog D, Holler F, Nieman T. principles of instrumental analysis. 5a ed. U.S.A.: McGraw Hill; 2001. p. 410, 435-439.

Este trabajo debe ser citado como:

Salas Ospino S, Garzón Díaz J, Morales Carmona L, Mena Utría E. Aplicación del modelo experimental full factorial 23 para el desarrollo de un comprimido recubierto conteniendo montelukast y desloratadina. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(2):243-5.