

DESARROLLO DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE TEOFILINA OBTENIDOS MEDIANTE GRANULACIÓN POR FUSIÓN.

Lourdes Ochoa, Manuela Igartua, Rosa M^a Hernández, Alicia R. Gascón y José Luis Pedraz

Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Paseo de la Universidad 7. 01006 Vitoria-Gasteiz.

Introducción

La granulación por fusión es un proceso en el cual el granulado se consigue mediante la adición de un agente aglutinante que es sólido a temperatura ambiente y funde a temperaturas relativamente bajas (50–80°C). Este procedimiento de granulación puede ser una alternativa al uso de disolventes cuando, debido a la naturaleza del producto, no es posible utilizar agua como líquido humectante. Además, puede aplicarse a la obtención de formulaciones de liberación sostenida, mediante una adecuada selección de los excipientes y el agente aglutinante empleado (1).

Entre los excipientes empleados para la obtención de formulaciones de liberación sostenida se encuentran los derivados celulósicos del tipo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), que se hidratan en contacto con agua formando un gel que permite controlar la liberación del principio activo.

El objetivo de este estudio ha sido elaborar comprimidos de liberación sostenida de teofilina por compresión de un granulado obtenido mediante granulación por fusión en un solo paso, y analizar la influencia de diferentes agentes aglutinantes en el perfil de liberación.

Materiales y Métodos

Materiales

Teofilina anhidra (suministrada por Vencaser, S.A., Bilbao), HPMC (Methocel® K4M Premium

facilitada por Colorcon, Kent, U.K.), estearato magnésico (Kirsch Pharma, España) y como agentes aglutinantes Gelucire® 50/13, Compritol® 888 Ato, Precirol® Ato 5 (Gattefossé, Barcelona),

PEG 6000, Ácido esteárico y Monoestearato de Glicerilo (Vencaser, S.A., Bilbao).

Las formulaciones desarrolladas se han comparado con la formulación comercial Theo-Dur® 200 mg.

Elaboración de los comprimidos

Para la preparación del granulado se utilizó un equipo mezclador-granulador-secador en un solo paso ("one-step") Rotolab® (Zanchetta, Italia).

El procedimiento de granulación fue optimizado para cada una de las formulaciones en base a estudios preliminares (2). La mezcla compuesta de teofilina (50%), Methocel® K4M Premium (30%) y el agente aglutinante (20%) se mezcló durante 5-10 min a una velocidad de 250 rpm. Sucesivamente se fue incrementando la temperatura del producto mediante una camisa calefactora hasta la temperatura de fusión del aglutinante empleado. Por último, el granulado obtenido fue enfriado hasta temperatura ambiente mediante la circulación de agua fría a través de la camisa del equipo, con un movimiento oscilatorio (*tilting*).

Finalmente, los granulados obtenidos fueron tamizados a través de una tamiz de 1 mm, se les

adicionó un 0,5 % de estearato magnésico y fueron comprimidos en una máquina de comprimir excéntrica de un solo punzón BONNALS. La fuerza de compresión aplicada se ajustó a la obtención de una dureza de 70-80N. El peso de los comprimidos fue de 420 mg siendo la dosis de teofilina de 200 mg.

Estudios de disolución *in vitro*

Los ensayos de velocidad de disolución se realizaron utilizando el aparato de velocidad de disolución 2 descrito en la USP 25 (paletas), a una velocidad de agitación de 50 rpm temperatura de 37±0,5 °C y 1000 mL de agua destilada como medio de disolución. Las concentraciones de teofilina disueltas a los diferentes tiempos de muestreo se determinaron por espectrofotometría directa a 272 nm.

Análisis cinético

Los resultados experimentales fueron ajustados a la ecuación no lineal (3) mediante la utilización de un programa de regresión no lineal WINNONLIN (4).

$$M_t / M_\infty = kt^n$$

donde M_t es la cantidad de principio activo liberado a tiempo t y M_∞ es la cantidad total de fármaco liberado.

Resultados y Discusión

La figura 1 recoge los porcentajes medios de teofilina disuelta a distintos tiempos para las diferentes formulaciones ensayadas.

En primer lugar, se observa una gran diferencia en la cinética de disolución en función del tipo de agente aglutinante utilizado en la elaboración de los comprimidos. Las formulaciones elaboradas con aglutinantes lipófilos presentan una menor velocidad de disolución y sólo liberan un 70-80 % de la dosis total durante las 24 h del estudio. Esto es debido a su naturaleza lipófila que dificulta la penetración de agua en el comprimido, retrasando su liberación.

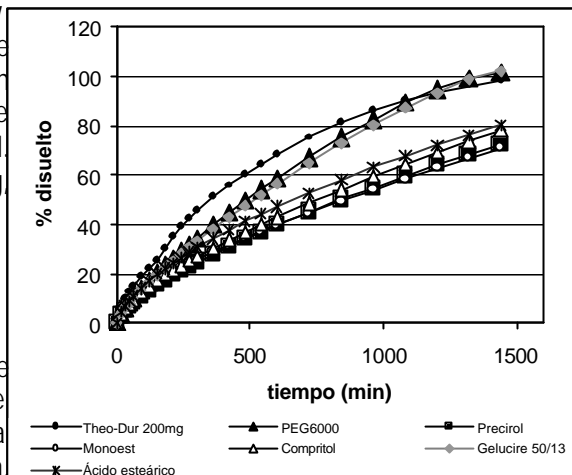


Figura 1. Perfil de disolución de teofilina a partir de diferentes formulaciones.

En la tabla 1 se presentan los valores medios de las constantes obtenidas a partir del ajuste de los datos experimentales al modelo cinético no lineal, junto con el valor del tiempo medio de disolución (MDT). Los valores del MDT ponen de manifiesto una menor velocidad de disolución para las formulaciones de Ácido esteárico, Compritol®, Monoestearato de glicerilo y Precirol® (MDT= 547,42; 582,45; 569,91 y 583,79 min, respectivamente), frente a las formulaciones de Gelucire®, PEG 6000 y Theo-Dur® (MDT=413,92;

Tabla 1. Resultados del ajuste a la cinética no lineal y valores del MDT para las diferentes formulaciones elaboradas.

Formulación	K (% min ⁻ⁿ)	n	r	MDT (min)
Theo-Dur® 200	1,154	0,637	0,998	309,01
Ácido esteárico	0,878	0,622	0,999	547,42
Compritol®	0,572	0,676	1,0	582,45
Monoestearato de glicerilo	0,659	0,643	0,999	569,91
Precirol®	0,441	0,681	1,0	583,79
Gelucire® 50/13	0,431	0,762	1,0	413,92
PEG 6000	0,458	0,758	0,999	408,92

408,92 y 309,01 min, respectivamente). Asimismo, los valores obtenidos para el exponente n indican la existencia de diferentes mecanismos involucrados en la liberación de la teofilina. El análisis de estos valores, comprendidos entre 0,5 y 1, revela la existencia de procesos de difusión del principio activo a través de la matriz y procesos de erosión de la misma tratándose, por consiguiente, de un mecanismo de transporte anómalo.

Finalmente, se realizó la comparación de los perfiles de disolución de las formulaciones elaboradas con la formulación de referencia (Theo-Dur® 200 mg) en base al factor de similitud (f_2). Los resultados obtenidos para las formulaciones de Gelucire® y PEG 6000 pusieron de manifiesto que los perfiles de liberación del principio activo a partir de ambas formulaciones son similares a los de Theo-Dur® ($f_2= 54,5$ y $51,2$; respectivamente). Sin embargo, para el resto de las formulaciones los valores de f_2 se encontraban fuera del límite de aceptación ($f_2= 50-100$).

Conclusiones

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto las posibilidades que ofrece la técnica de granulación por fusión para el desarrollo de formulaciones de liberación sostenida.

Asimismo, teniendo en cuenta que la industria farmacéutica presenta un creciente interés por el desarrollo de procesos en continuo, la granulación en un solo paso (*one-step*) es una tecnología que presenta numerosas ventajas.

Bibliografía

1. Royce, A., Suryawanshi, J., Shah, U. and Vishnupad, K. Alternative Granulation Technique: Melt granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22, 917, (1996).
2. Kojima, M. and Nakagami, H. Preparation of the controlled-release matrix tablets of theophylline with micronized low-substituted hydroxypropyl cellulose by a fluidized hot-melt granulation method. *S.T.P. Pharm. Sci.*, 11, 145, (2001).
3. Korsmeyer, R.W. , Gurny, R., Doelker, E., Buri, P. and Peppas, N.A. Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.*, 15, 25, (1983).
4. WINNOLIN. Scientific Consulting Inc. North Carolina USA, (1995).

Autor de contacto

José Luis Pedraz Muñoz
 knppemuj@vc.ehu.es
 Universidad del País Vasco
 Paseo de la Universidad 7
 Vitoria-Gasteiz
 Telf.: 945 013091 Fax: 945 013040