

## ESTUDIO COMPARATIVO DE FORMULACIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE PROPRANOLOL. EDYTON y SUMIAL RETARD

Eddy Castellanos Gil<sup>1,2</sup>, Antonio Iraizoz<sup>3</sup>, Alberto Núñez<sup>1</sup>, Manoli Igartua<sup>2</sup>, Alicia R. Gascón<sup>2</sup>, Rosa M. Hernández<sup>2</sup>, José L. Pedraz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Química Farmacéutica. Calle 200 esquina 21. Atabey, Playa. Habana, Cuba

<sup>2</sup> Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad del País Vasco, Vitoria-Gasteiz. España

<sup>3</sup> Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana, Cuba

### Introducción

La dextrana nativa de alto peso molecular (2.000.000) es un producto derivado de la caña de azúcar. Este polisacárido está constituido fundamentalmente por uniones  $\alpha$  (1-6)-D glucosa. Para la producción industrial de este polímero en Cuba se utiliza la cepa cubana B 110-1-2 de *Leuconostoc mesenteroides*.

Se ha desarrollado y optimizado un nuevo sistema matricial EDYTON para la liberación controlada de fármacos, cuyo componente mayoritario es la dextrana nativa (1). En el presente trabajo se realiza un estudio comparativo *in vitro* entre comprimidos EDYTON-propranolol y cápsulas Sumial Retard (160 mg de dosis). También se ha estudiado el efecto del pH sobre los perfiles de disolución.

### Materiales y Métodos

Se utilizó clorhidrato de propranolol (PPL), mezcla racémica, proveniente de la firma Sigma como sustancia de referencia. El resto de los excipientes empleados en la elaboración de los comprimidos fueron calidad USP. La dextrana nativa proveniente de la cepa B-110-1-2 de *Leuconostoc mesenteroides* fue suministrada por el Centro de Estudios de la Caña de Azúcar de Cuba.

La elaboración de los comprimidos se llevó a cabo mediante un proceso de granulación de PPL y los polímeros formadores de la matriz. Se empleó una máquina de comprimir excéntrica

Ronchii CN-4 aplicando una fuerza de compresión de 12 KN. Se prepararon tres lotes diferentes de 2.000 comprimidos con punzones cóncavos de 6,94 mm de diámetro. Como formulación de referencia se empleó SUMIAL RETARD, Zeneca Farma S.A. (lote R-05).

Los ensayos de disolución se realizaron siguiendo el método establecido en la USP 25 para cápsulas de liberación controlada de clorhidrato de propranolol de 24 horas (USP). Durante las primeras 1,5 h los comprimidos y las cápsulas se mantuvieron en medio de disolución pH 1,2 y luego en medio de disolución pH 6,8 durante las restantes 22,5 horas (2). Los ensayos de disolución *in vitro* se realizaron en un equipo disolutor Sotax AT7 smart (n = 12) y el volumen del medio de disolución fue de 900 mL. En todos los ensayos de disolución las condiciones de temperatura (37°C), velocidad de agitación (100 rpm) y equipo (n° 1, cestillos) se mantuvieron invariables. La determinación cuantitativa de PPL se realizó mediante espectrofotometría UV, a una longitud de onda de 290 nm. Se empleó una recta de calibrado en el rango de 5 al 150 %, respecto a una concentración teórica de 0,0035 mg/mL de PPL para cada medio de disolución. Las muestras fueron tomadas a 1,5; 4; 8; 14 y 24 horas.

Como criterio de aceptación se tomó en cuenta las especificaciones establecidas en la USP para los diferentes tiempos de análisis en los ensayos de disolución para cápsulas de liberación controlada de PPL de 24 horas.

Por otro lado, teniendo en cuenta las recomendaciones de la EMEA (3), se estudio el efecto del pH del medio de disolución sobre los perfiles de liberación del PPL. Se emplearon tres pH diferentes (1,2; 4,5 y 6,8) y las formulaciones se mantuvieron bajo estas condiciones durante 24 horas sin realizar cambio de medios de disoluciones.

Los resultados experimentales fueron ajustados a la ecuación no lineal de Peppas (4), mediante el programa de regresión no lineal WINNOLIN (5).

$$M_t/M_\infty = k t^n \quad (\text{Ec. Peppas})$$

donde  $M_t$  es la cantidad de principio activo disuelto a tiempo  $t$  y  $M_\infty$  es la cantidad total de fármaco disuelta.

El factor de similitud  $f_2$  fue calculado en todos los casos y como criterio de aceptación se estableció que  $50 < f_2 < 100$  (3).

### Resultados y Discusión

La figura 1 muestra los valores medios ( $n=12$ ) de los porcentajes de PPL disueltos para la formulación de referencia (cápsulas SUMIAL RETARD) y la formulación test (comprimidos EDYTON) bajo las condiciones establecidas en la USP. Ambas formulaciones cumplen con las especificaciones de la USP 25 para cápsulas de liberación controlada de PPL.

El factor de similitud  $f_2$  obtenido de los perfiles de disolución en las condiciones que establece la USP para PPL con cambio de pH fue de 61,18. Este resultado demuestra que existe semejanza en los perfiles de disolución del PPL contenido en SUMIAL RETARD y EDYTON, ya que  $50 < f_2 < 100$ .

Las diferencia de los porcentajes disueltos de PPL para un intervalo de tiempo constante no superó en ningún caso el 10 % entre comprimidos y cápsulas.

En la tabla 1 se puede observar el comportamiento de ambas formulaciones de acuerdo a los requerimientos de la USP 25 para cápsulas de liberación controlada de PPL.

En las figuras 2, 3 y 4 se representan los perfiles de disoluciones a pH constante (24 horas) de las

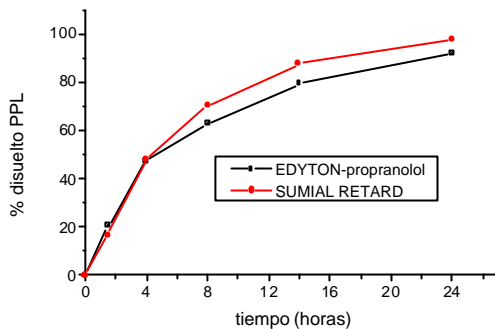


Figura 1. Perfiles medios de disolución de los comprimidos EDYTON-propranolol y cápsulas SUMIAL RETARD bajo condiciones de la USP 25.

Tabla 1. Comportamiento de EDYTON-propranolol y SUMIAL RETARD de acuerdo a las especificaciones de la USP para cápsulas de liberación controlada de clorhidrato de propranolol.

Tiempo (horas)	Especif. USP 25	EDYTON propranolol	SUMIAL RETARD
1,5	<30 %	20,17 %	16,70 %
4	35-60 %	47,35 %	48,19 %
8	55-80 %	62,59 %	70,16 %
14	70-95 %	79,54 %	87,83 %
24	81-110 %	91,78 %	97,68 %

formulaciones estudiadas. Como puede observarse las mayores diferencia se producen a pH 6,8 donde se obtuvo un perfil de liberación más lento de PPL para ambas formulaciones.

Estos resultados indican que existe una influencia del pH sobre la capacidad de retrasar la liberación de PPL desde las matrices formadas con dextrana nativa.

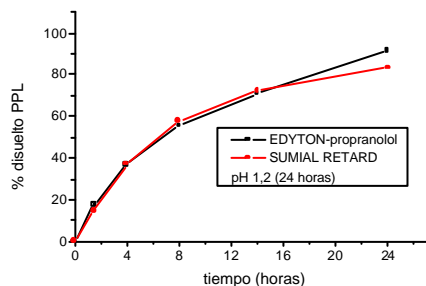
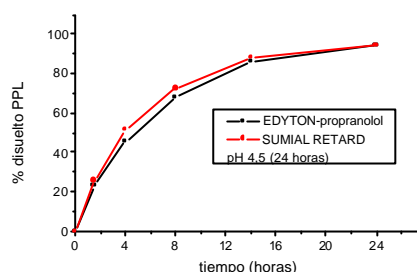
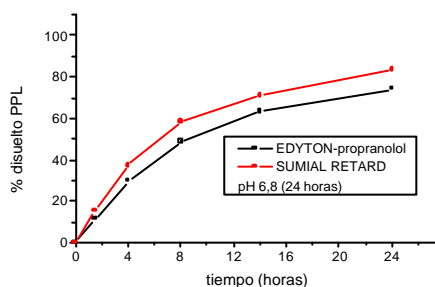


Figura 2. Perfiles medios de disolución de los comprimidos EDYTON-propranolol y cápsulas SUMIAL RETARD a pH 1,2.



**Figura 3.** Perfiles medios de disolución de los comprimidos EDYTON-propranolol y cápsulas SUMIAL RETARD a pH 4,5.



**Figura 4.** Perfiles medios de disolución de los comprimidos EDYTON-propranolol y cápsulas SUMIAL RETARD a pH 6,8.

En las tablas 2 y 3 se presentan los valores medios ( $n= 12$ ) de las constantes  $K$ ,  $n$  y  $r$  obtenidas del ajuste de los datos experimentales al modelo cinético no lineal propuesto por Peppas para diferentes valores de pH del medio de disolución.

**Tabla 2.** Resultados del ajuste a la cinética no lineal de los comprimidos EDYTON-propranolol a diferentes pHs.

pH	$K$ (%horas <sup>-n</sup> )	$n$	$r$
1,2	17,61	0,52	0,998
4,5	25,37	0,43	0,989
6,8	14,60	0,52	0,988

**Tabla 3.** Resultados del ajuste a la cinética no lineal de las cápsulas SUMIAL RETARD a diferentes pHs.

pH	$K$ (%horas <sup>-n</sup> )	$n$	$r$
1,2	18,75	0,48	0,986
4,5	25,33	0,43	0,989
6,8	14,73	0,52	0,988

Los valores de  $n$  obtenidos en todos los casos se encuentran en el rango de 0,43-0,52 lo cual indica que la liberación del PPL a partir de los comprimidos y las cápsulas se produce mayoritariamente mediante un mecanismo de difusión, en el rango de pHs estudiado. Para cada medio de disolución los valores de  $K$  son similares para la formulación de referencia y la formulación test, lo que indica una velocidad de disolución del principio activo similar para ambas formulaciones. No obstante, se observa que a pH 1,2 y pH 6,8 la velocidad de liberación del PPL es ligeramente inferior para los comprimidos. Los menores valores de velocidad de disolución se observaron a pH 6,8 (14,60 y 14, 73 % horas<sup>-n</sup>, respectivamente).

En la tabla 4 se recogen los valores obtenidos para el factor de similitud ( $f_2$ ) en diferentes medios. Los valores de  $f_2$  obtenidos fueron superiores a 50 en todos los casos, lo cual pone de manifiesto la similitud de ambas formulaciones en todos los pHs estudiados.

**Tabla 4.** Factor de similitud entre EDYTON-propranolol y SUMIAL RETARD en diferentes medios de disolución.

pH	$f_2$
1,2	67,91
4,5	68,11
6,8	53,90

### Conclusiones

La formulación EDYTON-propranolol cumple con las especificaciones establecidas en la USP 25 para cápsulas de liberación controlada de clorhidrato de propranolol de 24 horas.

La comparación de los perfiles de disolución del EDYTON-propranolol y del SUMIAL RETARD pone de manifiesto que ambas formulaciones son similares ya que el valor de  $f_2$  fue superior a 50 en todos los casos estudiados.

### Bibliografía

- Castellanos Gil, E., Iraizoz, A., Héctor M. Solicitud de patente cubana número 140/98 clase 5, "EDYTON" un sistema matricial para la liberación controlada de fármacos,(1998).

## 372 VI Congreso SEFIG y 3<sup>as</sup> Jornadas TF

2. United States Pharmacopoeia 25, National Formulary 20. The United States Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville MD, (2002)
3. Note for guidance on Quality of modified release products. Oral dosage forms and Transdermal dosage forms, section 1 (quality). EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Human Medicines Evaluation, London, July, (1999).
4. 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).
5. 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*  
*Tel.: 945 013091*  
*Fax.: 945 013040*