

COMPRIMIDOS DE COMPLEJO MORFINA-EUDRAGIT L: INFLUENCIA DEL PORCENTAJE DE MORFINA LIBRE

M. Fernández Arévalo, A. Iruín, M.A. Holgado, L. Martín Banderas, M. Millán, A.M. Rabasco, J. Álvarez-Fuentes

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

* El presente trabajo es parte de un proyecto de investigación FEDER (1FD97-0624-C04).

Introducción

Como resultado de un proyecto de investigación FEDER se han optimizado las condiciones para elaborar un producto que sirva de base para el desarrollo de un Sistema de Liberación Controlada de morfina: complejo morfina-Eudragit L (1,2,3,4).

Dentro del **objetivo** general de desarrollar un comprimido de Liberación Controlada con alta carga de morfina sobre la base de complejos poliméricos, en el presente trabajo nos centramos en el estudio de la influencia de la proporción de morfina libre incluida en la formulación.

Materiales y Métodos

Materiales:

Eudragit® L30D (Degusa Iberia S.A., Barcelona, España), clorhidrato de morfina (Alcaliber, S.A., Madrid, España), hidróxido sódico y lactosa (Acofarma, Tarrasa, Barcelona, España), cloruro sódico y ácido clorhídrico (Panreac, Barcelona, España).

Elaboración de los complejos

El proceso de complejación utilizado en este trabajo se ha descrito previamente en una patente de la Universidad de Sevilla (5,6,7). Se trata de un producto obtenido por reacción en medio acuoso entre clorhidrato de morfina y el polímero acrílico Eudragit®L.

Elaboración de los comprimidos

Se elaboraron distintos lotes de comprimidos por compresión directa en una máquina de comprimir excéntrica (Bonals, mod. A300), con punzones de 8.9 mm de diámetro. Se empleó la fuerza de compresión máxima admitida por las distintas formulaciones.

Los comprimidos de 150 mg de peso, se formularon con las fracciones granulométricas del complejo y de fármaco comprendidas entre 100-250 μm seleccionadas mediante tamizadora eléctrica (Retsch, mod. Vibro) y tamices adecuados (C.I.S.A.).

Las formulaciones de los distintos lotes elaborados aparecen en la tabla 1.

Tabla 1. Lotes de comprimidos elaborados con mezclas físicas de complejo y morfina libre.

| LOTE | % Complejo | % MF libre | % MF total | mg MF total |
|------|------------|------------|------------|-------------|
| 1 | --- | 100 | 100 | 146,6 |
| 2 | 100 | --- | 40 | 58,32 |
| 3 | 70 | 30 | 58 | 85,32 |
| 4 | 80 | 20 | 52 | 72,32 |
| 7 | 85 | 15 | 49 | 72,57 |
| 5 | 90 | 10 | 46 | 68,91 |
| 6 | 95 | 5 | 43 | 63,43 |

Cuantificación de morfina

Se ha recurrido a la espectrofotometría UV (Hitachi, mod. U-2000) como técnica analítica para cuantificar la morfina de forma rápida y directa. Se validó la técnica estudiando la

330 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

linealidad, exactitud y precisión del método espectrofotométrico elegido, a una longitud de onda de 284 nm.

Ensayos de disolución "in vitro"

Los ensayos de liberación se llevaron a cabo a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ durante 8 horas, empleando el aparato 1 de disolución para comprimidos y cápsulas, descrito en U.S.P. 24 (*Turu Grau, mod. D-6*), a una velocidad de 50 rpm. Como medio de disolución inicial se empleó medio gástrico artificial sin enzimas con un pH de 1.2 (*Crison Micro PH 2100*) y se empleó la técnica de gradiente de pH. El estudio cinético de los perfiles de liberación se llevó a cabo mediante la ecuación de Kosmeyer (*Fracción fármaco liberada = $K_k \cdot t^n$*) (8).

Resultados y Discusión

Cuantificación de la morfina

La validación del método de espectrofotometría UV dio valores adecuados de linealidad, precisión y exactitud (10).

Ensayos de disolución "in vitro"

Inicialmente se elaboran los lotes 1 a 6 cuyos perfiles de liberación se muestran en la figura 1. Como puede observarse los comprimidos de clorhidrato de morfina (lote 1) liberan de forma prácticamente inmediata alcanzando el 100% de liberación a los 8 minutos de ensayo. Este perfil se utiliza como referencia para compararlo con las demás formulaciones.

Los comprimidos de complejo (lote 2) presentaron un perfil de liberación sostenida a una velocidad que se estimó como demasiado lenta (se liberó aproximadamente un 60% de fármaco tras 8 h de ensayo). Para aumentar la velocidad inicial de cesión de morfina se elaboraron comprimidos con complejo y diferentes cantidades de clorhidrato de morfina libre: (5, 10, 20 y 30%), (lotes 6,5,4 y 3 respectivamente).

Los comprimidos elaborados con un 5% de morfina libre (lote 6), presentaron un perfil de

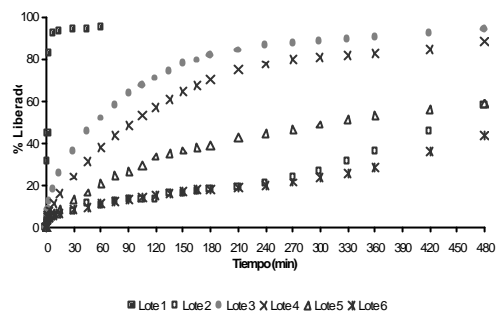


Figura 1 Perfiles de liberación de comprimidos de complejo de morfina con diferentes cantidades de morfina libre, a gradiente de pH.

liberación similar al obtenido para los comprimidos de complejo. El resto de comprimidos elaborados con mezclas, presentaron velocidades de liberación crecientes en función de la cantidad de clorhidrato de morfina libre.

Los comprimidos elaborados con un 20 y un 30% de morfina libre (lotes 3 y 4 respectivamente), mostraron perfiles de liberación demasiado rápidos, mientras que los elaborados con un 10% de morfina libre (lote 5), aunque presentaron una mayor eficacia de disolución que el lote 6, mantuvieron un porcentaje final de liberación cercano al 60%, tras 8 h de ensayo, excesivamente lento.

En función de estos resultados, se elaboraran comprimidos de complejo con una cantidad de morfina libre intermedia: 15 % de morfina libre y 85% de complejo, conteniendo así un 49% de morfina total que equivalen a 72,57 mg de fármaco. Sin embargo, una vez realizado el ensayo de liberación, se obtuvieron perfiles poco repetitivos. Esta situación induce a pensar que la cantidad de fármaco empleado está cerca de su umbral de precolación (9) (figura 2), por lo que se hace necesario estudiar detenidamente esta situación sobre la base de los nuevos conceptos aplicados a la teoría de la percolación.

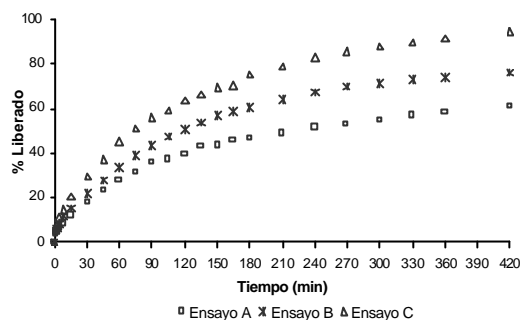


Figura 2. Perfiles obtenidos a gradiente de pH para los comprimidos de complejo con un 15% de morfina libre (lote 7).

El ajuste cinético de los perfiles de liberación obtenidos al liberar los comprimidos de los distintos lotes elaborados, se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 Ajuste cinético de los perfiles de liberación obtenidos para comprimidos de complejo a gradiente de pH.

| LOTE | n | K_k | r^2 |
|--------------|--------|--------|--------|
| 2 Complejo | 0,9374 | 0,0016 | 0,9715 |
| 3 Comp.+ 30% | 0,3674 | 0,9952 | 0,9789 |
| 4 Comp.+ 20% | 0,4830 | 0,0580 | 0,9967 |
| 7 Comp.+ 15% | 0,4244 | 0,0690 | 0,9973 |
| 5 Comp.+ 10% | 0,4850 | 0,0334 | 0,9987 |
| 6 Comp.+ 5% | 0,4693 | 0,0179 | 0,9969 |

Conclusiones

La formulación de comprimidos a base de morfina libre y complejo polimérico de morfina posibilita la obtención de perfiles de liberación controladas para dosis de morfina de aproximadamente 50% del peso del comprimido (\cong 75 g de morfina clorhidrato).

Obtenemos con este tipo de formulación sistemas matriciales de liberación controlada de morfina con umbral de percolación aproximadamente igual al 50% de fármaco, valor mucho más elevado que para sistemas matriciales ordinarios que presentan el umbral de percolación del fármaco en torno al 15-20% de morfina.

Agradecimientos

Parte del presente trabajo ha sido financiado por una beca F.P.U. del M.E.C.D.

Se agradece a los laboratorios Degusa Iberia S.A. su contribución en este trabajo.

Bibliografía

1. M. Fernández-Arévalo, I. Carballo, M. Millán, M.A. Holgado, C. Sánchez-Lafuente, A.M. Rabasco, J. Álvarez-Fuentes. S.T.P. Pharma Sciences, **12** (5), 334, (2002).
2. J. Álvarez-Fuentes, M. Millán, A. González, I. Carballo, M.A. Holgado, A. M. Rabasco, M. Fernández-Arévalo. IV Congreso Hispano-Luso de Liberación Controlada de Medicamentos, 47, Vitoria 2000.
3. J. Álvarez-Fuentes, A. Iruín, M. Millán, I. Carballo, M.A. Holgado, A.M. Rabasco, M. Fernández-Arévalo. V Congreso de la SEFIG, 137, Valencia 2001.
4. A. Iruín. "Optimización de un proceso de complejación para obtener un nuevo sistema de liberación controlada de morfina". Trabajo de Investigación. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla, 2002.
5. J. Álvarez-Fuentes, M. Fernández Arévalo, M. A. Holgado, I. Carballo, J.M. Llera, A. M. Rabasco. Drug Dev. Ind. Pharm. **20** (5), 2409, (1994).
6. J. Álvarez-Fuentes, M. Fernández-Arévalo, M. A. Holgado, I. Carballo, A. M. Rabasco, J. A. Micó, O. Rojas, A. Ortega-Alvaro. . Int. J. Pharm 139, 237, (1996).
7. A.M. Rabasco, M. Fernández-Arévalo, J. Álvarez-Fuentes, M.A. Holgado, I. Carballo, nº P9401748.
8. Korsmeyer et al. Int. J. Pharm. 15, 25 (1983).
9. I. Carballo, M. Fernández-Arévalo, M.A. Holgado, A.M. Rabasco. Int. J. Pharm, **96**, 175 (1993).
10. M. Fernández-Arévalo, L. Martín Banderas, I. Carballo, M. Millán, A. Iruín, M.A. Holgado, A.M. Rabasco, J. Álvarez-Fuentes. 4th Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics Pharmaceutical Technology, 1545, Florence 2002.