

# ESTABILIDAD DE MATRICES HIDRÓFILAS OBTENIDAS MEDIANTE GRANULACIÓN POR FUSIÓN.

*Lourdes Ochoa, Manoli Igartua, Rosa Hernández, Alicia R. Gascón, Jose 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.*

## **Resumen / Abstract**

Un aspecto particularmente importante del desarrollo farmacéutico es la realización de estudios de estabilidad con objeto de determinar el periodo durante el cual la formulación mantiene sus especificaciones. En este estudio se trató de evaluar la influencia de la temperatura y humedad relativa en el perfil de liberación de matrices hidrófilas de teofilina obtenidas por granulación mediante fusión.

Stability testing, with the aim of estimating a drug product shelf-life, is one of the main steps of pharmaceutical development. The purpose of the present work was to investigate the influence of environmental factors such as temperature and humidity on the release profile of theophylline from hydrophilic matrices prepared by melt granulation.

## **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 aplicarse a la obtención de

formulaciones de liberación sostenida, mediante una adecuada selección de los excipientes y el agente aglutinante empleado (1).

Por otro lado, los estudios de estabilidad son una parte fundamental del desarrollo farmacéutico ya que permiten determinar el tiempo durante el cual la formulación mantiene sus especificaciones de calidad bajo la influencia de distintos factores como la temperatura y humedad (2).

En este estudio se han elaborado comprimidos de liberación sostenida de teofilina por compresión de un granulado obtenido mediante granulación por fusión en un solo paso utilizando como aglutinantes tanto agentes de naturaleza hidrófila como lipófila. La utilización de agentes grasos podría dar lugar a problemas de estabilidad de las formulaciones derivados de un posible enranciamiento por efecto tanto de la temperatura como de la humedad pudiendo afectar al comportamiento biofarmacéutico de la formulación (3). Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue estudiar la influencia de la temperatura y humedad relativa (H.R.) en el perfil de liberación de las formulaciones elaboradas. Para ello se realizaron estudios de disolución in vitro de todas las formulaciones incluidas en el estudio. Así mismo, se utilizó la

técnica de DSC para determinar si las condiciones del estudio afectan a la estabilidad de dichas formulaciones.

## **Materiales y Métodos**

### Materiales

Teofilina anhidra suministrada por Vencaser, S.A., Bilbao, HPMC (Methocel® K4M Premium) facilitada por Colorcon, Kent, U.K., y Gelucire® 50/13, Compritol® 888 Ato, Precirol® Ato 5 (Gattefossé, Barcelona), PEG 6000, Ácido esteárico y Monoestearato de Glicerilo (Vencaser, S.A., Bilbao) fueron los agentes aglutinantes utilizados.

### Elaboración de los comprimidos

Los comprimidos se elaboraron a partir de granulados obtenidos mediante granulación por fusión. Para la preparación del granulado se utilizó un equipo mezclador-granulador-secador en un solo paso ("one-step") Rotolab® (Zanchetta, Italia). La mezcla de las diferentes formulaciones está compuesta por 50% de teofilina, 30% de HPMC K4M y 20% del agente aglutinante correspondiente. El peso de los comprimidos fue de 400 mg, siendo la dosis de teofilina de 200 mg.

### Estudios de estabilidad

Las formulaciones se introdujeron en viales topacio herméticamente cerrados y se almacenaron durante 6 meses en cámaras climáticas con registro continuo de temperatura y H.R. Las condiciones de almacenamiento de las muestras para el estudio de estabilidad se corresponden con las recogidas en la normativa ICH Q1A (R2) (4): 25°C / 60% H.R. y a 40°C / 75% H.R.

### 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 27 (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.

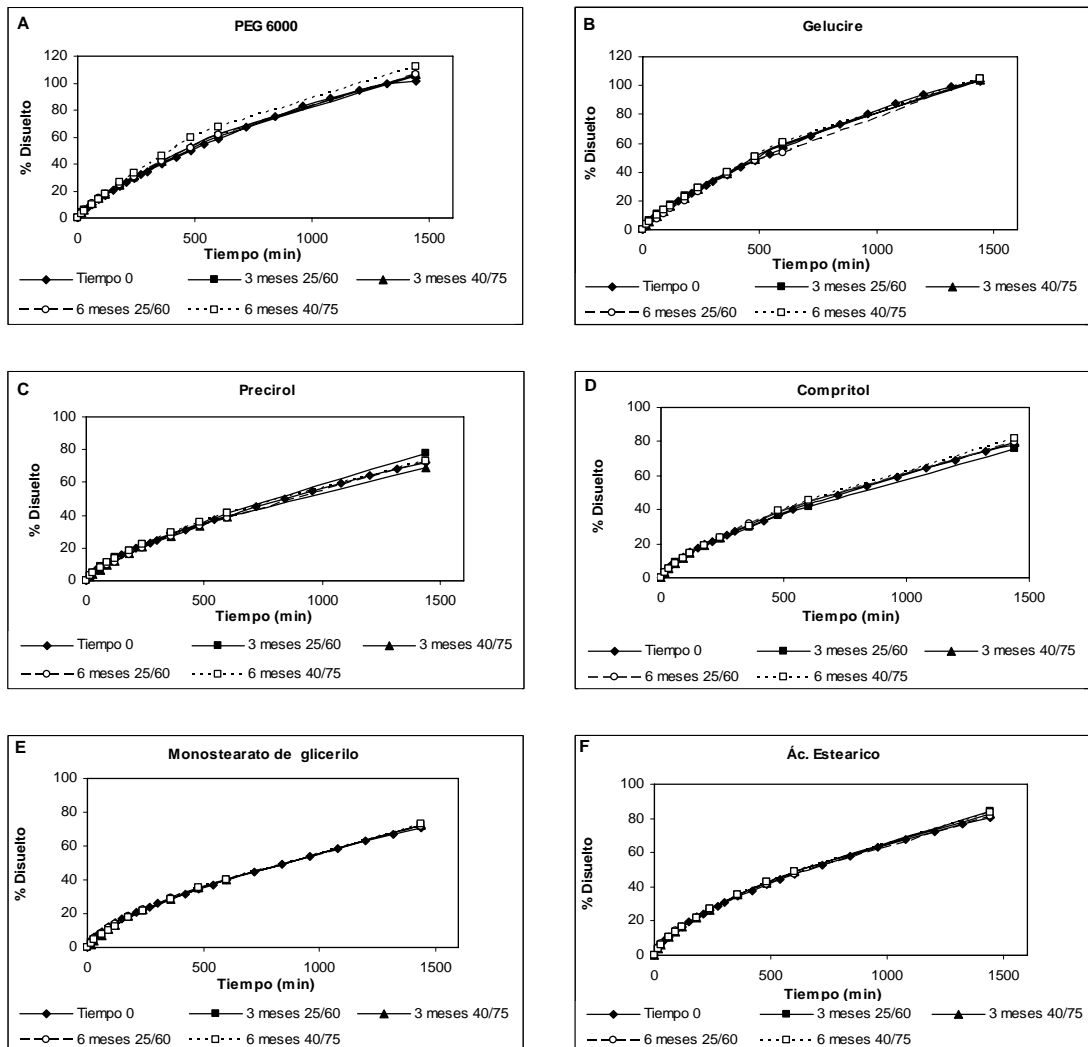
Las concentraciones de teofilina disueltas a los diferentes tiempos de muestreo se determinaron por espectrofotometría directa a 272 nm.

### Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

El estudio de DSC se realizó con todas las formulaciones a tiempo cero y tras 3 y 6 meses de almacenamiento en las cámaras climáticas. Se utilizaron 5 mg de cada formulación pulverizada, introducidos en cápsulas de aluminio selladas y en un rango de temperatura de 20-300°C a velocidad de calentamiento de 10°C/min.

## **Resultados y Discusión**

La figura 1(A-F) muestra los perfiles de disolución de teofilina a partir de las formulaciones elaboradas con los distintos agentes aglutinantes a tiempo cero, 3 y 6 meses en las dos condiciones de almacenamiento. En primer lugar se observa que las formulaciones elaboradas con aglutinantes lipófilos (Precirol®, Compritol®, Monost. Glicerilo y Ác. Esteárico) presentan una menor velocidad de disolución liberando entre un 70-80% del total de la dosis en 24 horas mientras que las formulaciones que llevan un aglutinante hidrófilo (PEG 6000 y Gelucire® 50/13) alcanzan el 100% de fármaco liberado a ese tiempo. Esto es debido a que la naturaleza lipófila del aglutinante dificulta la penetración del medio de disolución retrasando la liberación del principio activo. Por otro lado, en cuanto a los perfiles de disolución de las formulaciones a tiempo cero y almacenadas en las condiciones del estudio durante 3 y 6 meses, se puede observar que las cinéticas de disolución son prácticamente superponibles no habiendo diferencias significativas en cuanto al porcentaje final de fármaco liberado.



*Figura 1(A-F). Perfil de disolución de teofilina a partir de diferentes formulaciones almacenadas durante 3 y 6 meses a 25°C/60% H.R. y 40°C/75% H.R.*

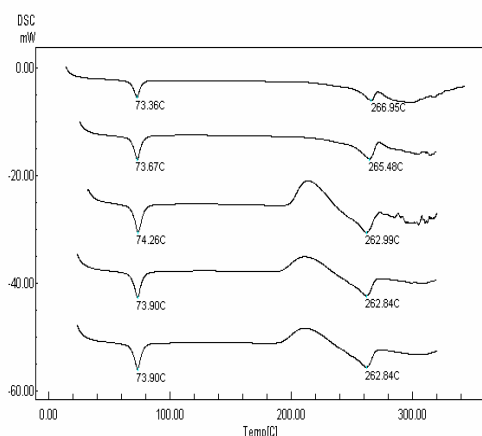
La comparación de los perfiles de disolución de las formulaciones sometidas al estudio de estabilidad con los obtenidos a tiempo cero se realizó en base al factor de similitud ( $f_2$ ). La tabla 1 recoge los valores de  $f_2$  calculados.

Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que los perfiles de liberación obtenidos para cada formulación en las diferentes condiciones de almacenamiento y tiempo son similares, ya que en todos los casos se obtuvieron valores de  $f_2$  superiores a 50.

	3meses 25/60	3meses 40/75	6meses 25/60	6meses 40/75
Precirol	88,78	90,62	92,66	96,43
PEG 6000	93,56	85,48	88,44	68,22
Gelucire	89,77	94,64	87,24	88,66
Compritol	96,35	94,91	95,36	90,34
M. Glicerilo	95,70	92,34	98,51	91,44
Ác. Esteárico	91,80	96,28	99,65	93,06

**Tabla 1.** Valores de  $f_2$  de las formulaciones sometidas al estudio de estabilidad.

Finalmente, los estudios de DSC realizados para todas las formulaciones a tiempo cero, 3 meses y 6 meses en las dos condiciones de estudio no mostraron diferencias significativas en los puntos de fusión ni del agente aglutinante ni de la teofilina. Como se observa en la figura 2, los termogramas son similares indicando la ausencia de posibles interacciones y problemas de estabilidad a lo largo del tiempo debidas al efecto de la temperatura y la humedad.



**Figura 2.** Ejemplo de termograma de una formulación a tiempo cero, 3 meses 25/60, 3 meses 40/75, 6 meses 25/60 y 6 meses 40/75.

## Conclusiones

La granulación por fusión permite el desarrollo de matrices hidrófilas de liberación sostenida empleando tanto aglutinantes hidrófilos como lipófilos. Los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad demuestran que en las condiciones de almacenamiento estudiadas no se modifica el perfil de liberación de estas formulaciones, por lo que se puede considerar que la utilización de estos agentes aglutinantes para el desarrollo de matrices hidrófilas no afecta a la estabilidad de las mismas.

## Bibliografía

- Royce, A., Suryawanshi, J., Shah, U., Vishnupad, K. Alternative Granulation Technique: Melt granulation. Drug Dev. Ind. Pharm., 22, 917, (1996).
- Liu, J., Williams III, R.O. Long-term stability of heat-humidity cured cellulose acetate phthalate coated beads. Eur. J. Pharm. Biopharm. 53, 167, 2002.
- San Vicente, A., Hernández, R.M., Gascón, A.R, Calvo, M.B., Pedraz, J.L. Effect of aging on the release of salbutamol sulfate from lipid matrices. Int. J. Pharm. 208, 13, 2000.
- International Conference on Harmonisation, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1A (R2), February 2003.

### Autor de contacto:

Nombre y apellidos: Manoli Igartua  
e-mail: knpigolm@vc.ehu.es  
Institución: Universidad del País Vasco  
Dirección: Paseo de la Universidad 7  
Ciudad: Vitoria-Gasteiz  
Telf.: 945 013875  
Fax: 945 013040

