

Esferoides: Incidencia de la Fijación del Lecho Receptor en el Tiempo de Erosión

FRANCA I. CORGNALI* y HECTOR M. CHECHILE

*Cátedra de Farmacotecnia Industrial, Departamento de Ciencias Biológicas,
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
Casilla de Correo 781, La Plata 1900, Argentina*

RESUMEN. Se verificó la cantidad de lecho sólido pulverizado que se fija a la gota de polímero que cae sobre el mismo y de qué manera ese polvo adherido influye en el tiempo de erosión de los esferoides formados. Los resultados permiten observar notorias diferencias respecto a la cantidad de polvo fijado, estudiando el comportamiento de once sustancias. Asimismo, los tiempos de erosión de los esferoides son distintos, aunque no guardan relación con la cantidad de polvo fijado.

SUMMARY. "Spheroids: Effect of the Fixation of the Solid Bed on the Erosion Time". The amount of powdered solid bed fixed to the drop of a polymer that falls on it was determined, so as the influence than the mode of adherence exerts on the erosion time of the spheroids. The amount of powder adhered to the spheroid is not constant (eleven substances were tested) and the erosion time of different spheroids also varies, but seemingly there is no relation between both facts.

INTRODUCCION

Como se ha explicado en un trabajo previo ¹, la obtención de esferoides responde al principio de simple y económico, en cuanto a su elaboración y recursos necesarios ², lo que justifica de por sí el estudio de esta nueva forma farmacéutica, en concordancia con lo resuelto en la "II Convención Bienal de la Industria Farmacéutica Española", al referirse a la investigación e industria ³.

Definimos al *esferoide* como una *forma farmacéutica sólida, esférica, obtenida a favor de la fluidificación de un sólido en el que se han disuelto o interpuesto uno o*

más principios activos y su posterior solidificación al caer en forma de gotas sobre un lecho sólido pulverizado.

En este trabajo analizamos los resultados obtenidos al ensayar once sustancias como lecho sólido pulverizado, determinando la cantidad fijada por el esferoide y su relación con el tiempo de erosión de éste. En el presente trabajo no se utilizó principio activo alguno en la obtención de esferoides.

PARTE EXPERIMENTAL

Se ha utilizado polietilenglicol 4000 como polímero sólido a fluidificar y lechos sólidos constituidos por polvo de estearato

* Becaria del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.

PALABRAS CLAVE: Esferoides; Tiempo de Erosión.

KEY WORDS: Spheroids; Erosion Time.

de cinc, polivinilpirrolidona, carboximetil almidón sódico (Primogel), anhídrido silícico (Aerosil), almidón, polimerizado aniónico del ácido metacrílico y acrilato de etilo (Eudragit L), lactosa, regaliz, talco, pectina y licopodio artificial*.

Todos los polvos empleados poseen tenuidad correspondiente a tamiz N° 80 ⁴.

El equipo empleado está constituido por una caja metálica con resistencias en su interior y con reguladores que permiten mantener la temperatura en niveles deseables. Dentro de la caja se colocan dos jeringas de vidrio de 20 ml conteniendo el polímero fundido, una de las cuales se emplea como referencia térmica. El aparato posee dos termómetros: uno mide la temperatura de la cámara y el otro la temperatura interna del polietilenglicol conteniendo en la jeringa de referencia.

Una aguja hipodérmica 15/1,2 fue utilizada en la obtención de los esferoides, siendo la presión ejercida de 1,747 kg/cm², la temperatura de trabajo de 67 ± 1 °C y la altura de caída de la gota de 17 cm.

Luego de alcanzada la temperatura de trabajo elegida se cargaron las jeringas con el polímero fundido, introduciéndolas en el equipo. Una vez estabilizada la temperatura de la cámara y del polietilenglicol se aplicó la presión indicada sobre el émbolo y se recogieron las gotas en un lecho de polvo receptor. Finalmente se separaron los esferoides del polvo receptor y se estudió la erosión de los mismos empleando el aparato y la técnica descriptas por Farmacopea Argentina VI Ed. para el ensayo de disgregación de comprimidos ⁵, reemplazando el tamiz N° 5 oficial por uno de 12 mallas por cm².

RESULTADOS OBTENIDOS

Se han observado tamaño, forma, color

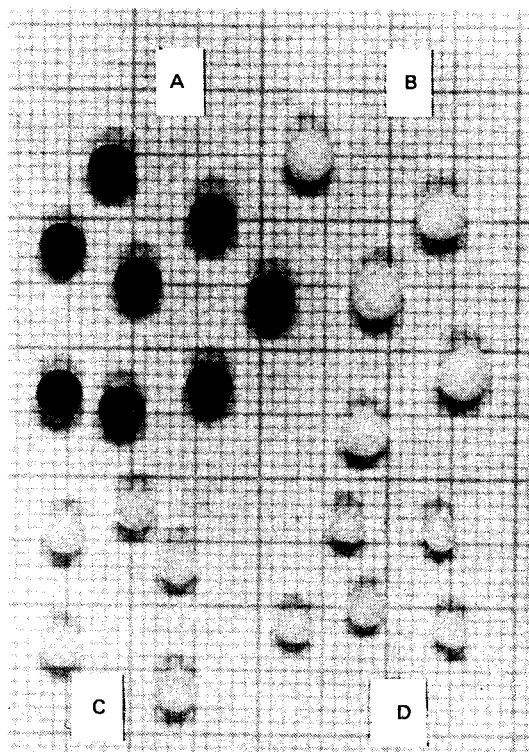


Figura 1. A: regaliz; B: P.V.P.; C: almidón; D: estearato de cinc.

y superficie que presenta el esferoide según el lecho utilizado (Figs. 1, 2 y 3), encontrándose netas diferencias en los caracteres morfológicos externos tales como variaciones en el color (marrones en el caso de pectina y regaliz, amarillos empleando licopodio, o blancos en los demás casos); superficies lisas (con soportes como almidón, regaliz, estearato de cinc, carboximetil almidón sódico, talco, licopodio y el polímero acrílico) o irregulares (utilizando polivinilpirrolidona, anhídrido silícico, pectina o lactosa); formas perfectamente esféricas (con almidón, regaliz, talco, carboximetil almidón sódico y licopodio), algo aplanadas (en el derivado acrílico, pectina, polivinilpirrolidona y lactosa), alargadas en el caso del estearato de cinc y facetadas en los de anhí-

* Nombre comercial de un producto que no contiene esporas de *Lycopodium clavatum* y cuya composición está en estudio.

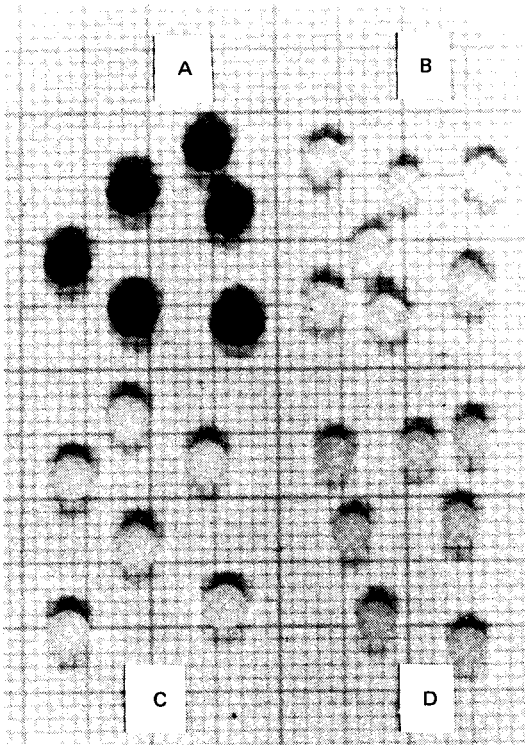


Figura 2. A: pectina; B: anhídrido silícico; C: carboximetil celulosa sódica; D: talco.

drido silícico. Con respecto al tamaño de los esferoides, los valores absolutos y la relación entre ellos pueden obtenerse por comparación de las Figs. 1 a 3, en las que los esferoides han sido fotografiados sobre papel milimetrado.

Se determinó asimismo la cantidad de soporte fijado en el esferoide, obteniendo 50 esferoides de polietilenglicol con cada uno de los soportes en las condiciones operativas mencionadas en la parte experimental, repitiendo los ensayos 10 veces. Los resultados figuran en la Tabla 1, indicándose también los tiempos de erosión de los esferoides obtenidos al utilizar los distintos soportes.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Como se observa en la Tabla 1, el polietilenglicol fundido que cae en forma de gotas

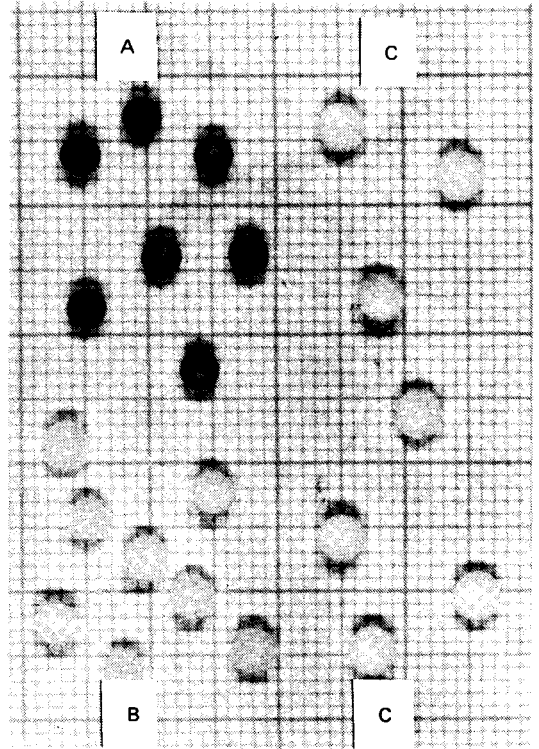


Figura 3. A: licopodio artificial; B: lactosa; C: derivado acrílico.

fija determinada cantidad de cada soporte, que varía en forma significativa desde 0,8% en el anhídrido silícico hasta 51,6% en la pectina (porcentaje que expresa los mg de soporte fijados por 100 mg de polietilenglicol 4000). La cantidad de polvo receptor fijado no parece afectar el tiempo de erosión, como se observa por ejemplo en el caso de los esferoides obtenidos utilizando polvos de anhídrido silícico (0,8%) y de polivinilpirrolidona (45,9%) presentando en ambos casos el mismo tiempo de erosión (7 minutos). Además, este hecho fue probado en la obtención de esferoides gastrorresistentes ⁶.

En relación a la forma esférica (Figs. 1, 2 y 3), algunos esferoides mantienen bordes perfectos, como es el caso de aquéllos cuyo soporte es el almidón o regaliz (Fig. 1), talco y carboximetil almidón sódico (Fig. 2) y también los de licopodio artificial y del po-

Soporte	Peso por gota de PEG 4000 (mg)	Cantidad fijada de soporte (mg)	% de soporte fijado por gota de PEG 4000	Tiempo de erosión (min)
Almidón	14,4	2,3	15,9	4
Anhidrido silícico	12,9	0,1	0,8	7
Carboximetil almidón sódico	15,0	4,0	26,6	4
Derivado acrílico	14,5	2,3	15,9	más de 2 h
Estearato de cinc	13,0	0,8	6,2	4
Lactosa	13,2	4,2	31,8	4
Licopodio artificial	14,8	1,2	8,1	4
Pectina	12,6	6,5	51,6	5
P.V.P.	14,6	6,7	45,9	7
Regaliz	14,0	2,9	20,7	4
Talco	13,4	0,4	2,9	3

Tabla 1. Peso de la gota de polietilenglicol (PEG) 4000, cantidad de soporte fijada por cada gota, porcentaje de soporte fijado por cada gota y tiempo de erosión del esferoide obtenido según el soporte utilizado. Los datos consignados corresponden al promedio de 50 esferoides, repitiendo cada ensayo 10 veces. Los detalles figuran en el texto.

límero acrílico (Fig. 3); otros son bastante imperfectos, tal como los derivados de lactosa, anhídrido silícico o pectina.

Tanto la forma y tamaño de las partículas del polvo como su solubilidad en el polietilenglicol ejercen influencia en este comportamiento, según lo indican resultados de ensayos que serán objeto de una posterior comunicación.

La variación del peso de la gota es considerada aceptable en relación a los valores permitidos por la farmacopea de los EE.UU. en la obtención de las formas farmacéuticas.

Finalmente, el tiempo de erosión muestra diferencias significativas de acuerdo al lecho receptor, según se trate de talco (3 min), anhídrido silícico (7 min) o derivado acrílico (más de 2 h).

CONCLUSIONES

a) Al obtener esferoides con polietilenglicol 4000, la cantidad fijada de polvo recep-

tor es diferente según el lecho elegido y por tal motivo deberá seleccionarse convenientemente, en base a la naturaleza del principio activo y a la acción farmacológica buscada.

b) No siempre se obtienen esferoides de borde perfecto, por lo que deberá elegirse el soporte más adecuado para ello.

c) El tipo de soporte fijado influye en el tiempo de erosión de los esferoides, lo que permitirá diseñar esferoides de rápida acción farmacológica o de acción prolongada, entre otras.

AGRADECIMIENTO. Al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, por posibilitar la realización del presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Marano, C.G., H.M. Chechile y P. Lufrano (1988) *Acta Farm. Bonaerense* 7: 15-8
2. Chechile, H.M. (1977) "*Dispensación de Medicamentos en formas sólidas (Esferoides) obtenidas en fases líquido-sólido*", Tesis, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina
3. Ponencias, Conferencias y Conclusiones. II Convención Bienal de la Industria Farmacéutica Española. Madrid, 1963
4. *U.S.P.* XX Ed., pág. 972
5. *Farmacopea Argentina*, VI Edición, pág. 1.096
6. Chechile, H.M.; L. Parini y F. Manjón (1984) *Rev. Farm.* 126: 15-8