

Microesferas de Hidrogeles Conteniendo Flutamida para la Elaboración de Comprimidos de Liberación Sostenida

Celina LAMAS ^{1,2*}, Carlos BREGNI ¹,
Daniela MARINELICH ² y Mercedes SALAMANO ²

¹ Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Junín 956 (1113) Buenos Aires, Argentina.

² Área Técnica Farmacéutica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 539 (2000) Rosario, Argentina.

RESUMEN. Se describen las técnicas para obtener una producción industrial de comprimidos conteniendo microesferas de flutamida (FTD). Este estudio evalúa las características farmacotécnicas de formulaciones con un apropiado diseño experimental. Se obtuvieron microesferas de polihidroxietilmetacrilato (PHEMA) basado en la técnica de la coacervación-separación de fases con formación de una etapa intermedia de emulsión primaria. La disolución *in vitro* de FTD desde las microesferas es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo (ecuación de Higuchi), en tanto que en los comprimidos con microesferas de FTD la disolución es de orden cero.

SUMMARY. "Hydrogel Microspheres with Flutamide for the Preparation of Controlled Release Tablets". This work describes the techniques for industrial production of tablets with microspheres of flutamide (FTD). This study evaluates the pharmacotechnical characteristics of the present formulation using an appropriate experimental design. The operating technique chosen was coacervation-phase separation, process that was modified by means of the addition of an intermediate stage of emulsion formation. The *in vitro* dissolution of FTD from the polyhydroxyethylmethacrylate microspheres was proportional to the square root of the time, according to the equation proposed by Higuchi. In the tablets with microspheres, the *in vitro* dissolution of FTD is of zero order.

INTRODUCCION

La microencapsulación es una técnica muy utilizada para la preparación de sistemas de liberación controlada o sostenida de drogas. Dependiendo del proceso de manufactura, es posible obtener dos tipos de estructuras: una de tipo reservorio (microcápsulas) y otra de tipo monolítico (microesferas).

En el caso particular de las microcápsulas, un núcleo central de droga es rodeado por una delgada membrana polimérica; en cambio, en el caso de las microesferas la droga se encuentra dispersada homogéneamente a través de una matriz polimérica.

Teniendo en cuenta la solubilidad del principio activo en el polímero y la cantidad presente en la formulación, la droga puede existir en diferentes estados físicos, tales como al estado disuelto, al estado cristalino o mezcla de ambos estados.

El proceso de microencapsulación resulta una herramienta tecnológica muy útil para la obtención de sistemas de liberación controlada o sostenida de principios bioactivos, además de brindar otros beneficios como por ejemplo enmascarar olores y sabores desagradables, proteger sustancias fácilmente oxidables, volátiles o fotosensibles como también reducir la acción irritante gastrointestinal de algunas drogas ¹⁻¹⁰.

La técnica operativa elegida fue la coacervación-separación de fases ¹¹, proceso que fue modificado por el agregado de una etapa intermedia de formación de emulsión primaria.

El principio activo microencapsulado es la flutamida (FTD), compuesto no esteroide, que posee propiedades antiandrogénicas por inhibición del "uptake" y/o de los andrógenos en los tejidos "blanco". Esta droga es muy utilizada en el tratamiento paliativo del carcinoma de próstata. Presenta una rápida y completa absorción en

PALABRAS CLAVE: Flutamida, Hidrogeles, Liberación Sostenida, Microesferas.

KEY WORDS: Controlled release, Flutamide, Hydrogels, Microspheres.

* Autor a quien dirigir la correspondencia: Castellanos 997 (2000) Rosario, Argentina.

el tracto gastrointestinal. Se metaboliza rápidamente dando 2-hidroxi-flutamida (HFTD), que también posee propiedades antiandrogénicas. La vida media de la FTD es de unas 6 horas, y se administra por vía oral a una dosis de 250 mg cada 8 horas.

El objetivo de esta investigación es la obtención de sistemas microencapsulados con FTD por la técnica anteriormente mencionada, para ser administrados en forma de comprimidos de liberación controlada o sostenida.

MATERIALES Y METODOS

Material

HEMA (2-hidroxietilmetacrilato), pureza (GC): 99,5%, de Mitsubishi Rayon Co.; EGDMA (etilenglicoldimetacrilato), pureza (GC): 97,4%, de Fluka Chemika AG.; Flutamida (FTD), de Schering Plough Co.; Alginato de Sodio (FNA); Peróxido de Benzoilo pasta al 50% (Merck); Lactosa (FNA) Polivinilpirrolidona K 30 (FNA); Lactosa Supertab (Tabletose); Celulosa microcristalina (Avicel 200 N.R.); Estearato de magnesio (FNA); Alcohol etílico 96° (Merck); Almidón de maíz (FNA). Todos los reactivos utilizados responden a grado analítico.

Equipamiento

Agitador magnético (Decalab), Tamizador vibratorio (Ionomex), Tamices para ensayo N° 20, 30, 50, 100, 140 y 200 con mallas según U.S.P. ¹² (Macotest), Tableteadora excéntrica (Sánchez modelo SC), Balanza analítica (Ohaus-TS120), Aparato de desintegración (Hanson Research-QC-21), Equipo para friabilidad (Friabilitor Pharmatest-PTF), Estufa calor seco (Dalvo Inst. CH-R/I), Mezcladora planetaria (Decalab), Durómetro (Erweka), Equipo de disolución de seis vasos (Erweka DT-60), Espectrofotómetro UV-VIS derivativo con registrador automático (Shimadzu).

Preparación de la emulsión primaria o/w

La fase oleosa de la misma está compuesta por 20 mL de HEMA, 2 mL de EGDMA y 6,0 g de FTD. La fase acuosa está formada por 50 mL de solución de alginato de sodio. Ambas fases fueron emulsionadas con ayuda de un agitador de aletas a 500 rpm durante 10 min, hasta obtener una emulsión aceite en agua (o/w) homogénea.

Preparación de las microesferas

Las microesferas fueron preparadas por el método *coacervación-separación de fases*, basa-

do fundamentalmente en una etapa intermedia de formación de emulsión primaria. El procedimiento consiste en producir el entrecruzamiento de los monómeros (HEMA, EGDMA) que forman parte de la fase interna oleosa de la emulsión primaria. Esta reacción de polimerización ocurre con ayuda de un iniciador de la reacción de formación de radicales libres (peróxido de benzoilo 0,1% P/P) incorporado a la fase acuosa de la emulsión primaria. El sistema se somete a la acción del calor (90 °C), con agitación constante, durante 15 min, lográndose la total separación de fases. El sobrenadante se decanta, y el sedimento es lavado con agua destilada (200 mL) y alcohol etílico (200 mL). El sistema se filtra y se coloca en estufa de secado a 37 °C durante 24 horas hasta peso constante.

En este trabajo se emplearon microesferas de FTD obtenidas por el método de coacervación-separación de fases. Se prepararon un total de once lotes de microesferas, las cuales fueron recogidas y clasificadas según la distribución del tamaño de partículas, empleando como método la tamización, utilizando tamices estándares según USP XXIII Ed ¹².

Formulación y preparación de comprimidos a partir de las microesferas obtenidas

Para la elaboración de los comprimidos se seleccionaron las microesferas de un tamaño promedio correspondiente a 297 micras y 149 micras en base a sus propiedades micromeríticas. Se procedió a desarrollar los comprimidos mediante los métodos de compresión directa y por vía húmeda.

Compresión Directa (Sistema 1)

Se trabajó con microesferas de FTD de tamaño promedio 297 micras. La fórmula cuali-cuantitativa empleada se detalla en la Tabla 1. El mezclado se realizó en una mezcladora tipo pla-

COMPOSICIÓN	SISTEMA 1	SISTEMA 2
Microesferas con FTD	0,370 g	0,350 g
Lactosa precompactada	0,073 g	-
Lactosa	-	0,060 g
Avicel 200	0,073 g	-
Sol. alcohólica P.V.P. 10%	-	0,018 mL
Almidón de maíz	-	0,008 g
Estearato de magnesio	0,0016 g	0,006 g

Tabla 1. Fórmula cuali-cuantitativa de comprimidos con microesferas de FTD.

netaria, tamizando los polvos con tamices malla N° 40, incorporando finalmente el estearato de magnesio.

Compresión por granulación húmeda (Sistema 2).

Se trabajó con microesferas de FTD de tamaño promedio 149 micras. La fórmula cualitativa empleada se detalla en la Tabla 1. Los polvos se tamizaron utilizando tamices malla N° 40 y se procedió al mezclado en una mezcladora de tipo planetaria. Se agregaron 1,80 mL de solución aglutinante, siempre con agitación, hasta obtención de una masa húmeda. Se tamizó esta masa por tamiz de malla N° 20 y se secó en estufa a 37 °C durante 12 horas. Se agregó el almidón de maíz y el estearato de magnesio, previamente tamizados, mezclando en una mezcladora planetaria.

Se desarrolló una formulación de comprimidos sin principio activo para ser utilizada como blanco en las determinaciones analíticas, con igual técnica operatoria a las anteriormente descritas. Todas las formulaciones fueron comprimidas en una tableteadora excéntrica con un ciclo de 30 unidades/min, obteniéndose comprimidos de 1,2 cm de diámetro y 0,5 cm de altura. Se elaboraron lotes de 1000 comprimidos de cada uno de los sistemas estudiados. Los resultados de los ensayos farmacotécnicos de los sistemas 1 y 2 se resumen en la Tabla 2.

Determinación del contenido total de flutamida en las microesferas

Una cantidad exactamente pesada de microesferas (20 mg) es colocada en un matraz aforado de 100 mL y se completa a volumen con una solución de hidróxido de sodio 0,1 N. El sistema es sometido a agitación mediante agitador magnético durante un período de tiempo de 5 min. La concentración de FTD se determina por espectrofotometría a una longitud de onda de 301 nm.

La eficiencia de atrapamiento (E) de FTD en las microesferas se calcula utilizando la relación siguiente:

$$E = (\text{título experimental} / \text{título teórico}) \times 100 \quad (1)$$

Morfología de las microesferas

La morfología de las microesferas fue determinada por microscopía óptica (Optiphot, Nikon) y por microscopía electrónica de barrido (Jeol-JSM-35C, USA), mediante el modo de imágenes de electrones secundarios.

ENSAYO	SISTEMA 1	SISTEMA 2
<i>Masa *</i>		
Promedio (mg) ± DS	0,575 ± 0,03	0,578 +/-0,03
C.V. (%)	0,976	0,978
<i>Dureza *</i>		
Promedio (daN) ± DS	15,87 ± 1,67	16,18 ± 0,88
C.V. (%)	10,57	5,46
<i>Friabilidad * (%)</i>	0,204	0,232
<i>Desintegración *</i>		
Promedio	19 min 30 seg	19 min 40 seg
S.D.	1 min 10 seg	1 min 05 seg
C.V. (%)	5,95	5,25
<i>Flujo **</i>		
Tiempo (seg) ± S.D.	3,5 ± 0,6	4,2 ± 1,5
Tipo	Regular	Regular
<i>Densidad **</i>		
(g/mL)	0,633	0,895

Tabla 2. Resultados de los ensayos farmacotécnicos. *Determinaciones realizadas sobre 20 comprimidos; **Determinaciones realizadas antes de la compresión.

Tamaño y distribución del tamaño de partículas

El ensayo se realizó tomando una muestra de 10 g de microesferas y colocándola en un tamizador vibratorio, conteniendo tamices estándares USP XXIII Ed. 12, durante 30 min.

Ensayos de disolución in vitro de las microesferas con FTD

Los ensayos de disolución *in vitro* fueron realizados utilizando un equipo de disolución de seis vasos, bajo las siguientes condiciones: se colocaron 50 mg de sistema microparticulado en cada vaso, el volumen del medio de disolución (constituido por 75% de agua destilada y 25% de alcohol isopropílico, conteniendo lauril sulfato de sodio 0,01M, pH 6,0) fue de 900 mL y la velocidad de agitación fue fijada a 75 rpm. Se utilizó el Aparato 2 de USP XXIII Ed. (paleta), el volumen de la muestra analizada fue de 5 mL y las determinaciones se hicieron por triplicado. La valoración consistió en una espectrofotometría con lectura a 301 nm.

Ensayos de disolución in vitro de los comprimidos de microesferas con FTD

Las condiciones del ensayo son idénticas a las descritas previamente para las microesferas.

RESULTADOS

La obtención de sistemas microparticulados utilizando matrices poliméricas preparadas por reacciones de poliadición por acción térmica permiten entrapar FTD, que puede ser liberada de manera prolongada.

El mecanismo de entrapamiento del principio bioactivo se realiza durante el proceso de copolimerización entre el monómero hidrofílico (HEMA) y el entrecruzador hidrofóbico (EGDMA), lo que permite la formación de un sistema microparticulado del tipo de un hidrogel monolítico. La Figura 1 muestra que las microesferas conteniendo FTD presentan una superficie porosa y rugosa.

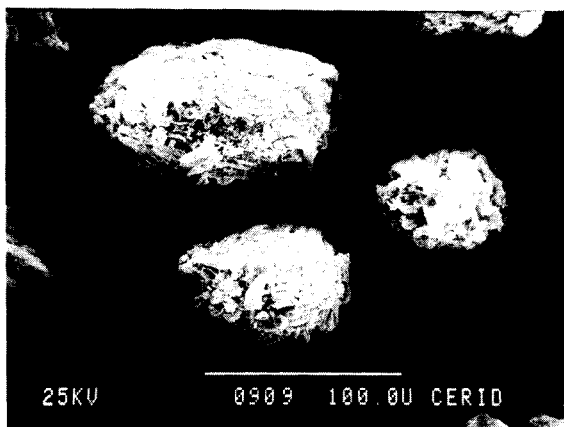


Figura 1. Microscopía electrónica de barrido de microesferas de PHEMA con FTD.

La reacción de polimerización (HEMA-EGDMA) por acción del calor comprende tres etapas fundamentales: a) iniciación por formación de radicales libres en la molécula de grupos acrílicos, b) propagación y c) terminación. La misma se ve favorecida por la presencia de pequeñas cantidades de peróxido de benzoilo en calidad de iniciador de la reacción de polimerización.

Las microesferas de poli(HEMA-EGDMA), obtenidas mediante el método de coacervación-separación de fases con una etapa intermedia de formación de emulsión primaria, presentan un tamaño medio de partícula de $250,0 \pm 25,1$ micrones (Figura 2) y una eficiencia de entrapamiento de FTD del 93,4%, calculada según la ecuación (1).

Los resultados de los ensayos de disolución *in vitro* de las microesferas y de los comprimidos se detallan en las Figuras 3 y 4, respectivamente.

En base a los resultados obtenidos para las microesferas (Figura 3) es posible deducir que la droga se halla dispersa uniformemente en la

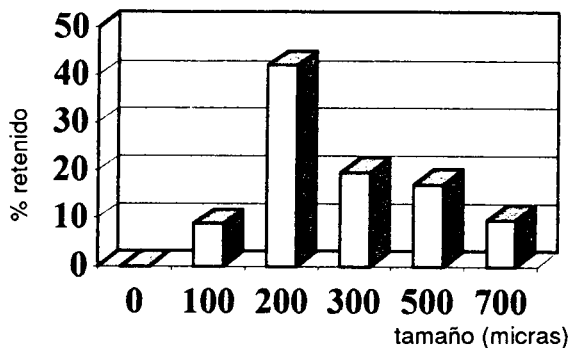


Figura 2. Microesferas con FTD. Distribución por tamaño de partícula.

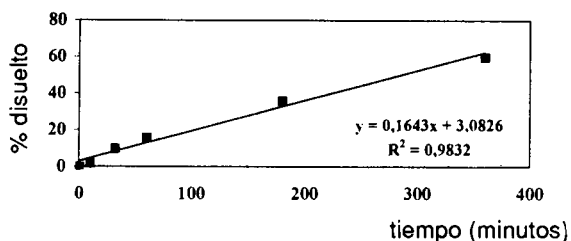


Figura 3. Comprimidos de microesferas con FTD.

matriz del sistema cumpliendo con la ecuación desarrollada por Higuchi, la cual establece que la velocidad de liberación del principio activo desde el sistema microparticulado es función de la raíz cuadrada del tiempo:

$$dQ/dt = k_d \cdot t^{1/2} \quad (2)$$

siendo dQ/dt la velocidad de disolución de la droga, k_d la constante cinética de disolución *in vitro* del principio activo y t el tiempo de disolución.

En la Figura 4 se representa la cantidad de droga disuelta en función del tiempo para los comprimidos con microesferas de FTD siguiendo las técnicas anteriormente descritas. En este caso se obtiene una cinética de disolución de orden cero:

$$dQ/dt = k_d \quad (3)$$

siendo sus términos idénticos a los de la ecuación (2).

Al representar gráficamente la cantidad de droga disuelta a diferentes tiempos, se obtiene una recta cuya pendiente representa la constante de velocidad del proceso de disolución.

Teniendo en cuenta el tamaño medio de partícula y la cinética de disolución de la FTD en la

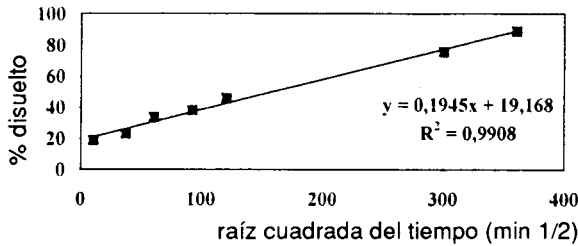


Figura 4. Sistema microparticulado con FTD.

microesferas de poli(HEMA-EGDMA), al presentar una lenta disolución estos sistemas no biodegradables podrían ser utilizados en la forma farmacéutica de comprimidos de acción sostenida de distintos principios activos. En el caso particular de los antagonistas androgénicos, podría asegurarse una liberación controlada para la potencial inhibición del crecimiento tumoral.

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos puede deducirse lo siguiente:

Las microesferas con FTD obtenidas mediante la técnica de etapa intermedia de emulsión primaria presentan una velocidad de disolución in vitro que es función de la raíz cuadrada del tiempo (ecuación de Higuchi).

Cuando se comprimen las microesferas con FTD, la droga se halla finalmente dispersa uniformemente en la matriz del sistema, siendo la cinética de disolución in vitro de orden cero, lo cual implica que la velocidad de liberación del principio activo resulta ser constante con el tiempo.

La técnica descrita para la preparación de microesferas de FTD se basa en una etapa intermedia de emulsión primaria sin emplear solventes orgánicos.

Las microesferas obtenidas presentan buenas propiedades de compresión, siendo de alta factibilidad su transferencia a la escala industrial.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Higuchi, T. (1963) *J. Pharm. Sci.* **52**: 1145-9
- Deasy, P. (1994) *J. Microencapsulation* **11**: 487-505
- Beyssac, E., C. Bregni, J.M. Aiache, S. Gerula & E. Smolko (1996) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **22**: 439-44
- Naka, Y., Y. Kaetsu, Y. Yamamoto & K. Hayashi (1991) *J. Polym. Sci.* **29**:1197-202
- Naka, Y. & Y. Yamamoto (1992) *J. Polym. Sci.* **30**: 1287-98
- Dash, A. (1997) *J. Microencapsulation* **14**: 101-8
- Narayani, R. & K. Panduranga Rao (1996) *Int. J. Pharm.* **138**: 121-6
- Pavanetto, F., P. Perugini, B. Conti, T. Modena & Y. Genta (1996) *J. Microencapsulation* **13**: 679-86
- Asker, A. & A. Ferdous (1997) *J. Pharm. Sci.* **51**: 125-30
- Ozyazici, M., F. Sevgi & G. Ertan (1996) *Int. J. Pharm.* **138**: 25-34
- Lavasanifar A., R. Ghalandari, Z. Ataei, M. Zolfaghari & S. Mortazavi (1997) *J. Microencapsulation* **14**: 91-8
- United State Pharmacopeia* U.S.P. XXIII Ed. (1995) U.S. Pharmacopeial Convention, Inc. Official