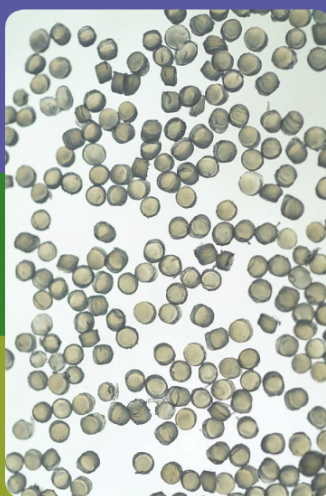


▶ Alejandro Javier Paredes, María Lina Formica, Juan Manuel Llabot, Daniel Alberto Allemandi y Santiago Daniel Palma

# Obtención y caracterización de sistemas multiparticulados lipídicos basados en gelucire 50/02®

Alejandro Javier Paredes es Farmacéutico, Becario de CONICET y Profesor Asistente en el Departamento de Farmacia de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), **María Lina Formica** es Farmacéutica y se desempeña como agregada en el Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas (UNC), **Juan Llabot** es Farmacéutico y Doctor en Ciencias Químicas. Actualmente es Profesor Adjunto de la Facultad de Ciencias Químicas (UNC) e Investigador Asistente de CONICET, **Daniel Allemandi** es Farmacéutico y Doctor en Ciencias Químicas. Actualmente es Profesor Titular de la Facultad de Ciencias Químicas (UNC) e Investigador Independiente de CONICET, **Santiago Palma** es Farmacéutico y Doctor en Ciencias Químicas. Actualmente es Profesor Adjunto de la Facultad de Ciencias Químicas (UNC) e Investigador independiente.



La utilización de materiales lipídicos en el desarrollo de formulaciones de liberación prolongada (LP) se ha incrementado notablemente en las últimas dos décadas con la aparición de nuevos materiales y tecnologías que permitieron aumentar la versatilidad de dichos sistemas.

En ese sentido, la extrusión-esferonización (Ex-Es) es una técnica que permite obtener plataformas de liberación con múltiples ventajas biofarmacéuticas y tecnológicas, además goza de buena aceptación por parte de la industria farmacéutica debido a su bajo costo y alta reproducibilidad.

Ex-Es es una metodología fue desarrollada en 1964 por Nakahara y su uso en el campo de las ciencias farmacéuticas fue descrito en 1970 por Reynolds y cols. y también por Conine y Hadley.

El proceso de Ex-Es involucra varias etapas: • Mezclado de los polvos • Granulación: preparación de la masa húmeda • Extrusión: dar forma de cilindros a la masa húmeda • Esferonización: ruptura del extrudado y redondeo de las partículas (formación de pellets) • Secado de los pellets.

Dado que estas fases están estrechamente relacionadas entre sí, la calidad del producto final está fuertemente ligada a las variables del proceso, por lo que cobra mucha importancia el tipo de equipamiento utilizado y la puesta a punto de la metodología.

Los sistemas matriciales pueden ser considerados actualmente como una de las formas más sencillas y menos costosas de controlar la liberación de los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs). Estos sistemas retardan y regulan

la liberación del fármaco mediante un proceso que sigue las leyes de difusión y pueden ser subdivididos en dos grandes grupos, aquellos en los cuales el principio activo se encuentra disperso en una matriz insoluble y aquellos en los que el principio activo se encuentra disperso en una matriz hidrofílica soluble/hinchable. En el primero de los casos el solvente penetra en la matriz, que puede ser lipídica o de un polímero insoluble, disuelve el fármaco y éste se libera por un proceso de difusión. En el caso de las matrices hidrofílicas el fármaco es disuelto en el medio de disolución y se libera a medida que la matriz se hincha/disuelve.

Los sistemas matriciales pueden presentarse como una forma farmacéutica sólida compacta convencional (comprimidos), también llamados sistemas



# Nueva web



QUIÉNES SOMOS

REVISTAS

REVISTAS DIGITALES

LIBROS

AULA VIRTUAL

PUBLIQUE AQUÍ

BUSCAR



## NOVEDADES:

### REVISTAS DIGITALES:

Revista Pharmaceutical Technology en versión on-line.  
Anuario "Empresas" on-line.



### BUSCADOR:

Por rubro o empresa de los proveedores de la industria.



### NUEVAS SECCIONES:

**NOTAS DE INTERES:** Toda la información del sector farmacéutico, biotecnológico y veterinario, nacional e internacional.

**NOTICIAS DE LA INDUSTRIA:** Principales novedades de la industria.

**CALENDARIO DE EVENTOS.**



### VENTA ON-LINE DE LIBROS:

Actualización en cGMP.

El análisis de riesgo en la operatividad farmacéutica.

Estabilidad de drogas y medicamentos.

Guía de buenas prácticas de ISPE: Calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC).

### ADEMÁS:

Sumarios de revistas anteriores.

Cupón de suscripción a todas nuestras revistas.

[www.edicionesvr.com](http://www.edicionesvr.com)

EDICIONES VR S.A.

Av. Belgrano 3786 dto. 2

(C1210AAS) Buenos Aires, Argentina

Tel/Fax (54-11) 4931-4861 (rotativas)

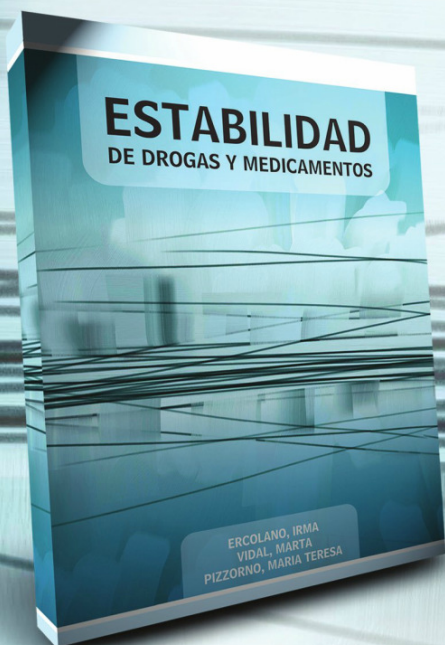
E-mail: [info@edicionesvr.com](mailto:info@edicionesvr.com)



# ESTABILIDAD

## DE DROGAS Y MEDICAMENTOS

Partiendo de la preformulación se efectúa un exhaustivo análisis de las etapas a cumplimentar por los estudios de estabilidad para las diferentes formas farmacéuticas, la documentación requerida, los protocolos e informes de acuerdo a las normativas internacionales.



Autores: Irma Ercolano,  
María Teresa Pizzorno y Marta Vidal.  
Idioma: Español  
Presentación: 168 páginas  
Tamaño: 15 x 21 cm  
Encuadernación: rústica  
Edición: 2010



EDITADO POR EDICIONES VR S.A.:  
Av. Belgrano 3786 dto. 2  
(C1210AAS) Buenos Aires, Argentina  
Tel/Fax (54-11) 4931-4861 (rotativas)  
libros@edicionesvr.com  
[www.edicionesvr.com](http://www.edicionesvr.com)

de unidades simples, o bien pueden desarrollarse sistemas multiparticulados (unidades múltiples) en los cuales, mediante la aplicación de diferentes tecnologías se obtienen partículas individuales conteniendo el fármaco y el/los excipientes formadores de matriz.

Comparando los sistemas de unidades simples con los multiparticulados, éstos últimos, se distribuyen más uniformemente en el tracto gastrointestinal (TGI), mejorando la absorción y reduciendo la variación paciente-paciente. Las multipartículas minimizan el riesgo de irritación local y la posible retención de los excipientes no digeribles en caso de administración crónica. Además, son sistemas versátiles ya que se pueden obtener productos para la vía oral de liberación modificada con distintos perfiles combinando en una misma forma farmacéutica (comprimido o capsula), micropartículas o gránulos con diferentes composiciones y/o diferentes velocidades de liberación, para de este modo lograr el perfil de liberación deseado.

Los materiales formadores de matriz en líneas generales pueden ser polímeros o lípidos.

Dentro de este último grupo se presentan los Gelucire® (mezclas de mono-, di- y triglicéridos y mono- y di- ésteres de polietilenglicol), los cuales son excipientes semisólidos anfifílicos (poseen actividad surfactante) que pueden dispersarse o disolverse en medio acuoso con un amplio uso formadores de matrices de liberación prolongada. Los Gelucire® se identifican por su punto de fusión y balance hidrofílico-lipofílico (BHL) y sus usos son tan diversos como la amplia gama de Gelucires® disponibles en el mercado.

La tecnología de liberación controlada permite alcanzar velocidades predecibles y reproducibles de liberación del fármaco por un período prolongado de tiempo. Este tipo de sistemas ofrecen una opción concreta para optimizar la respuesta terapéutica, prolongar la eficacia y disminuir la toxicidad.

La elección del tipo de sistema, las necesidades clínicas, las características farmacocinéticas y las propiedades físico-químicas del fármaco, son algunas consideraciones importantes en el desarrollo de este tipo de formulaciones.

El objetivo del presente trabajo fue diseñar y obtener multipartículas de ibuprofeno utilizando Gelucire® 50/02 como agente formador de matriz mediante la técnica de Ex-Es.

### ► Materiales y métodos

#### ► Materiales

Ibuprofeno grado farmacéutico (Unifarma SA) fue tamizado por una malla (mesh 30) y almacenado en un lugar fresco y

#### ► Composición de las formulaciones

TABLA 1	Componente (%)	F1	F2	F3
	Ibuprofeno	50	50	50
	Gelucire® 50/02	49.95	49.75	49.50
	LSS	0.05	0.25	0.50

#### ► Condiciones de trabajo

TABLA 2	Parámetro	Valor
	Velocidad de extrusión (cm/min)	40
	Velocidad de esferonización (rpm)	1300
	Tiempo de Esferonización (seg.)	120
	Aire (L/h)	670



seco. El Gelucire® 50/02 (GATTEFFOSÉ®) fue finamente molido, congelado y granulado con una malla de 1mm (Granulador Oscilante Erweka®). Laurilsulfato de Sodio (LSS) fue adquirido en PARAFARM®. Ibupirac® 600 mg en comprimidos (Pfizer) fue utilizado como referencia en los estudios de disolución.

#### ► Métodos

► **Obtención de las multipartículas:** Se obtuvieron 3 lotes de 25g con concentraciones crecientes de LSS (Tabla 1). Los polvos fueron pre-mezclados utilizando la técnica de paleta (Decalab®) a 160 rpm durante 2 minutos. La cantidad de agua requerida fue agregada durante el mezclado a la misma velocidad. La extrusión de la masa húmeda (Técnica Giraudo®) se realizó con una malla de 1,5 mm a una velocidad de 40cm/min, el producto obtenido fue inmediatamente esferonizado (Técnica Giraudo®) a 1300 rpm durante 2 minutos con un caudal de aire comprimido previamente filtrado de 670 L/h (Ver Tabla 2).

► **Determinación de Humedad:** Se colocaron 0,7g de material en un analizador de humedad (OHAUS® MB35 HALOGEN) y se cuantificó la pérdida de humedad hasta peso constante. Se midieron muestras tomadas luego de mezclar (Post-mezcla), luego de extrusar la fórmula (Post-extrusión), de las esferas obtenidas (Post-esferonizado) y por último se midió la humedad de la formulación luego de 24 hs a temperatura ambiente (Pellets post 24 hs). Todas las mediciones fueron realizadas por triplicado.

► **Índice de esfericidad y tamaño:** Una muestra aleatoria de 1 g fue esparcida sobre papel milimetrado. Se tomó una fotografía y mediante el uso de un software procesador de imágenes (PDF Viewer®) se trazó un cuadrilátero en el centro de la imagen. Se contaron las partículas y se obtuvieron los índices de esfericidad dividiendo el ancho mínimo de la partícula por el ancho máximo de la misma, así las más esféricas poseen índices cercanos a 1. El tamaño de las partículas se obtuvo promediando la mayor medición de cada unidad.

► **Porcentaje de pérdida de sólidos:** Los sistemas obtenidos fueron tamizados a través de un tamiz Mesh 16 y se cuantificó la pérdida porcentual de sólidos. Todas las mediciones fueron realizadas por triplicado.

► **Ensayo de disolución:** Se colocó una cantidad de micro-partículas equivalente a 600 mg de IBU en las canastillas del equipo disolutor (aparato 1 USP). El ensayo se realizó a 75rpm. Se tomaron muestras (4mL) a 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360 y 480 minutos con reposición de medio fresco.

Para los ensayos de disolución de comprimidos comerciales de IBU (Ibupirac® 600mg) se utilizó paleta (aparato 2 USP) a 50 rpm. Se tomaron muestras a 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 90 minutos con reposición de medio fresco.

En ambos casos se utilizaron 900mL de buffer fosfato 7,2 a 37±0,5°C y un Disolutor Sotax® Smart AT7. Todas las muestras se procesaron por triplicado. Las concentraciones o las muestras fueron cuantificadas por espectroscopia UV-Vis (273 nm) n=3.

#### ► Resultados y discusión

Como se puede observar en las Figuras 1 y 2, LSS influyó marcadamente tanto en el contenido de humedad como en el porcentaje de pérdida de sólidos en las multipartículas

## ACTUALIZACION EN cGMP

“Actualización en cGMP”, tiene como objetivo colaborar en la resolución de las situaciones críticas que suelen plantearse al implementar en el campo práctico y con los recursos disponibles, los aspectos regulatorios actuales requeridos a nivel internacional. Para ello, este tratado toma como estructura el marco regulatorio del nuevo paradigma de calidad que tiene soporte en las ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10 y partir de allí inicia un recorrido de los aspectos relevantes e imprescindibles para obtener un medicamento de calidad asegurada. Comienza con la incorporación de los nuevos requerimientos de calidad aplicados a la estructura de planta, la utilización de los servicios auxiliares aire y agua, para continuar con el análisis de los puntos críticos de la operatividad productiva, el control analítico y la logística, aplicando un dinamizado sistema de aseguramiento de la calidad.



Autor: Irma Ercolano  
Idioma: Español  
Presentación: 492 páginas  
Tamaño: 17 x 24 cm  
Encuadernación: tapa dura  
Edición: 2013



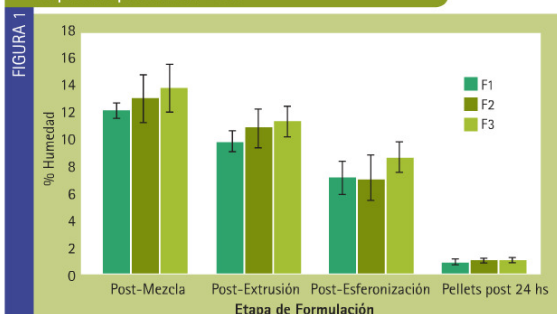
EDICIONES VR

EDITADO POR EDICIONES VR S.A.:

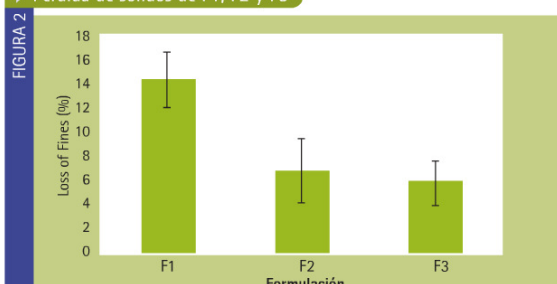
Av. Belgrano 3786 dto. 2  
(C1210AAS) Buenos Aires, Argentina  
Tel/Fax (54-11) 4931-4861 (rotativas)  
libros@edicionesvr.com

[www.edicionesvr.com](http://www.edicionesvr.com)

► Curva de pérdida de humedad durante las diferentes etapas del proceso de E-E.



► Pérdida de sólidos de F1, F2 y F3



obtenidas. En ese sentido, la humedad del material fue disminuyendo durante el proceso (mezcla – extrusión – esferonización – secado) siendo las formulaciones con mayor proporción de tensioactivo las que mayor contenido de agua remanente presentaron en todas las etapas.

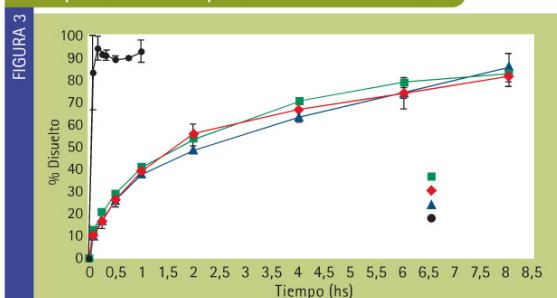
Como es común en este tipo de sistemas, el porcentaje de pérdida de sólidos está estrictamente ligado a la cantidad de agua de la formulación durante el proceso y la humedad residual luego del secado. Por este motivo es de esperar que las partículas con mayor contenido de LSS presentaran una pérdida porcentual de sólidos menor, lo que constituyó una ventaja farmacotécnica.

En la Tabla 3 puede apreciarse el efecto del LSS sobre la forma y tamaño de los pellets. Si bien la diferencia no es estadísticamente significativa, los sistemas multiparticulados

► Morfología de las formulaciones obtenidas

Ensayo	F1	F2	F3
Tamaño (mm)	1,45±0,16	1,48±0,22	1,57±0,18
Índice de Esfericidad	0,72±0,08	0,81±0,13	0,90±0,05

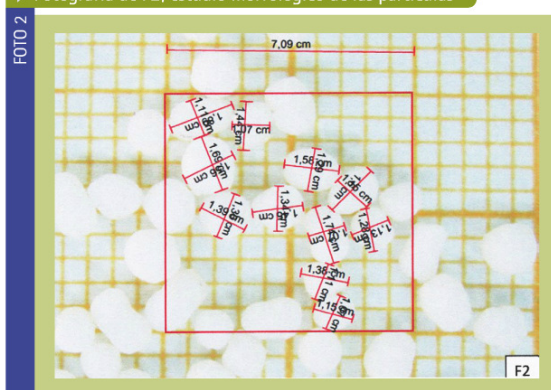
► Perfiles de disolución de F1, F2 y F3 comparados con un coprimido de liberación inmediata



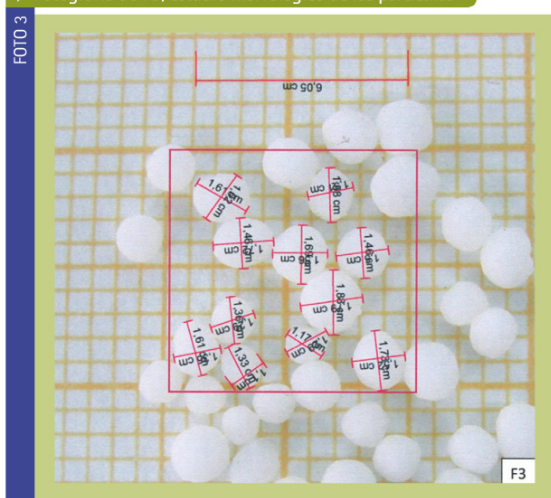
► Fotografía de F1, estudio morfológico de las partículas



► Fotografía de F2, estudio morfológico de las partículas



► Fotografía de F3, estudio morfológico de las partículas



conteniendo una mayor proporción de LSS presentaron un tamaño ligeramente mayor con un mejor índice de esfericidad lo que puede ser atribuido al contenido de humedad anteriormente mencionado.

Los comprimidos comerciales presentaron una curva predecible de disolución alcanzándose valores máximos dentro de



los primeros 10 minutos. Por el contrario las micropartículas lograron modular la velocidad de disolución sin encontrarse diferencias significativas entre las tres formulaciones. Ver Figura 3.

#### ► Conclusión

Teniendo en cuenta las ventajas de la técnica antes descrita y la versatilidad de la misma podemos concluir que la extrusión-esferonización Ex - Es puede ser considerada una alternativa para el diseño de formas farmacéuticas multiparticuladas de ibuprofeno de liberación modificada.

Particularmente se pudo observar que la concentración del agente humectante, en este caso lauril sulfato de sodio, es un factor clave que puede afectar los parámetros de formulación, sin embargo, para los sistemas estudiados en este trabajo, la concentración del agente tensioactivo no fue un factor que modifique la velocidad de disolución de las multiparticulas ■

#### ► Bibliografía

- Bidah, D., Vergnaud, J.M., 1990. Kinetics of in vitro release of sodium salicylate dispersed in Gelucire. *Int. J. Pharm.* 58, 215-220.
- Bidah, D., Ouriemchi, E.M., Vergnaud, J.M., 1992. Diffusional process of drug delivery from a dosage form with a Gelucire matrix. *Int. J. Pharm.* 80, 145-149.
- Chariot, M., Francés, J., Lewis, G.A., Mathieu, D., Phan Tan Luu, R. and Stevens, H.N.E., 1987. A factorial approach to process variables of extrusion-spheronization of wet powder masses. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13, 1639-1649.
- Chatchawalsaisin, J., Podczek, F., Newton, J.M., 2005. The preparation by extrusion/spheronization and the properties of pellets containing drugs, microcrystalline cellulose and glyceryl monostearate. *Int. J. Pharm.* 24, 25-48.
- Conine, J.W. and Hadley, H.R. Preparation of small solid pharmaceutical spheres, 1970. *Drug Cosmet. Ind.*, 106, 38-41.
- Dukic-Ott, A., Thommes, M., Remon J.P., Kleinebudde, P., Vervae, C., 2008. Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 71, 38-46.
- Gandhi, R., Kaul, C.L., Panchagnula, R., 1999. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. *Pharm. Sci. Technol. Today* 2, 160-170.
- Koizumi, T., Panomsuk, S.P., 1995. Release of medicaments from spherical matrices containing drug in suspension: theoretical aspects. *Int. J. Pharm.* 116, 45-49.
- Levis, K.A. Majella E. Lane, M.E., Corrigan, OI., 2003. Effect of buffer media composition on the solubility and effective permeability coefficient of ibuprofen. *Int. J. Pharm.* 253, 49-59.
- Nakahara. U.S. Patent 3, October 1966, 277-520.
- Montousse, C., Pruvost, M., Rodriguez, F., Brossard, C., 1999. Extrusion-spheronization manufacture of Gelucire matrix beads. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 75-80.
- Higuchi, T., 1963. Mechanisms of sustained action mediation. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* 52, 1145-1149.
- NF 26/USP 31, United States Pharmacopoeia Convention, Rockville 2007.
- Reynolds, A.D., 1970. A new technique for the production of spherical particles. *Manuf. Chem. Aerosol News*, 41, 40-44.
- Siepmann, F., Muschert, S., Flament, M.P., Leterme, P., Gayot, A., Siepmann J., 2006. Controlled drug release from Gelucire-based matrix pellets: Experiment and theory. *Int. J. Pharm.* 317, 136-143.
- Umprayn, K., Chitropas, P., Amarekajorn, S., 1999. Influence of process variables on physical properties of the pellets using extruder and spheroniser, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 45-61.

## EL ANÁLISIS DE RIESGO EN LA OPERATIVIDAD FARMACÉUTICA

En esta presentación se vinculan aspectos regulatorios con ICH Q8, ICH Q9 y ICH Q10 y propone mediante la aplicación del análisis de riesgo, la identificación en forma proactiva y sistemática de los puntos críticos causales de desvíos de calidad en la producción de medicamentos.



Autor: Irma Ercolano  
Idioma: Español  
Presentación: 216 páginas  
Tamaño: 15 x 21 cm  
Encuadernación: rústica  
Edición: 2012



EDITADO POR EDICIONES VR S.A.:  
Av. Belgrano 3786 dto. 2  
(C1210AAS) Buenos Aires, Argentina  
Tel/Fax (54-11) 4931-4861 (rotativas)  
libros@edicionesvr.com

[www.edicionesvr.com](http://www.edicionesvr.com)