

Preformulación de tabletas de teofilina al 65% del tipo matriz hidrofílica y evaluación de la cinética de liberación modificada del fármaco

Luisa Fernanda Ponce D'León*, Luis Alfredo Oviedo y Plinio A. Sandoval**

Resumen

Fueron elaborados 6 lotes de tabletas a partir de teofilina, Methocel E4MCR® y Ludipress LCE®, se mantuvo constante la proporción del fármaco y se modificó la composición del excipiente, para estudiar el efecto de la formulación sobre la liberación, la que se evaluó a ocho pHs. El efecto del Methocel E4MCR® en la formulación 2 fue desintegrante, para la 3 este efecto se presentó en una menor magnitud y fue contrarrestado por la formación del gel a causa de la hidratación del Methocel E4MCR®.

En las formulaciones 4, 5 y 6, los perfiles de disolución se caracterizaron por la aparición de dos fases con el mismo orden cinético, donde la primera fase corresponde a la disolución rápida de la teofilina ubicada sobre la superficie de la tableta, y la segunda a una liberación más uniforme por la difusión de la teofilina a través del gel formado. Los perfiles para todas las formulaciones fueron comparados con los perfiles de dos productos del mercado Colombiano administrados para 12 horas, siendo la formulación 4 la que presentó las características deseadas.

Palabras clave: Teofilina - Ludipress LCE® - Methocel E4MCR® (Colorcon) - Preformulación - Disolución - Matriz hidrofílica - Liberación programada - Perfil y velocidad de disolución - Orden cinético.

Summary

Preformulation of theophylline 65% sustained released tablets and evaluation of its release kinetics

Controlled Release (CR) tablets were prepared using the following: anhydrous theophylline (Parke Davis), Methocel E4MCR® (supplied by Colorcon Sucursal de Colombia, Dow Chemical Company), Ludipress LCE® (supplied by BASF Fine Chemicals) and Magnesium Stearate.

There were studied the CR tablets at eight pHs. The Methocel E4MCR® effect in the lowest Methocel E4MCR® formulation was disintegrant. 4, 5 and 6 formulations dissolution profiles were characterized by an initial burst effect with a greater amount of drug released, followed by a more-uniform release of drug. In the initial phase, the drug release was possibly due to the dissolution of free drug on the surface of the matrix and erosion. In the second phase, a linear relationship of the natural logarithm of remanent percentage drug to time was observed from such formulations, suggesting a diffusion-controlled mecha-

Recibido para evaluación: julio 22 de 2004
Aceptado para publicación: marzo 31 de 2005

* Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia, A.A. 14490, Bogotá, Colombia.
E-mail: lfponced@unal.edu.co

** Colorcon Sucursal de Colombia, E-mail: psandoval@colorcon.com

nism of drug release. There were compared the dissolutions profiles of all the formulations with two formulations already marketed, it was found that 4 formulation showed the desired dissolution profile.

Key words: Theophylline - Ludipress LCE®- Methocel E4MCR® – Preformulation – Dissolution - Hydrophilic matrix - Controlled release (CR) - Dissolution profile - Kinetic order.

Introducción

Actualmente uno de los principales objetivos de la investigación en el campo de las ciencias farmacéuticas consiste en disminuir o eliminar efectos desagradables o indeseables en los medicamentos. La farmacoterapia convencional consiste en la administración de formas farmacéuticas sólidas (de liberación inmediata) en las que los niveles plasmáticos terapéuticamente activos solo se alcanzan durante intervalos de tiempo relativamente cortos y en donde solo la administración repetida de varias dosis, permite mantener la concentración del fármaco dentro de la ventana terapéutica. Pero a pesar de esta administración repetida, la farmacoterapia convencional suele presentar problemas.

Con el objeto de evitar los inconvenientes mencionados una de las áreas de investigación que se desarrolla en la actualidad dentro del campo de la tecnología farmacéutica en el departamento de Farmacia, es el desarrollo de medicamentos de liberación controlada (CR) para lograr una respuesta más efectiva y confiable. Además, existe una problemática creciente a nivel nacional, puesto que en el mercado se encuentran algunos medicamentos de liberación modificada de teofilina y de otros fármacos, producidos sin el respaldo investigativo suficiente, porque son elaborados a través de procedimientos empíricos, no validados y con fines marcadamente económicos.

La Universidad Nacional de Colombia como impulsora del desarrollo de la industria nacional, desde hace varios años puso en marcha un proyecto de investigación orientado a los sistemas de liberación programada con el objetivo principal de contribuir desde el punto de

vista de la química de superficie en particular y de la fisicoquímica en general, al desarrollo de un conocimiento más claro y completo de un medicamento de liberación modificada en general y de teofilina en particular. Para esto se tienen en cuenta aspectos como la capacidad de hinchamiento de los polímeros matriciales, de retención de agua, sus características hidrofílicas y lipofílicas y el efecto de parámetros como el pH, temperatura, fuerza iónica, el coeficiente de reparto, la difusividad, etc., que permitan explicar y efectuar predicciones en relación con el comportamiento del medicamento cuando sea administrado. En el presente estudio se plantea como objetivo general detectar y evaluar cuantitativamente el efecto del pH del medio de disolución y de la conformación del sistema de entrega en la transferencia y biodisponibilidad del principio activo en un medicamento de liberación programada.

Parte experimental

Materiales

Materias primas: Teofilina monohidrato Parke Davis, Ludipress LCE® (Lactosa monohidrato 96.5% y povidona 3.5 %. BASF), Methocel E4MCR® (Hidroxipropilmetilcelulosa, Colorcon, Colombia), estearato de magnesio USP.

Reactivos para la realización de los ensayos requeridos: Agua bidestilada (2 – 5 μ s), Cloruro de sodio R.A. MERCK, Fosfato monobásico de Potasio R.A. MERCK, Hidróxido de sodio R.A. MERCK, Hidróxido de amonio R.A. MERCK, Ácido clorhídrico 37% R.A. MERCK, Ácido fosfórico 85% R.A. MERCK.

Equipos: Espectrofotómetro Hewlett Packard 8452 con arreglo de diodos, Equipo de disolución Hanson SR-8-PLUS-8S-P, Friabilador Erweka modelo TA3 No. 23676, Durómetro Erweka TBT 15 No. 17832, Tableteadora tipo rotativa Stokes Tablet Machines modelo 512-1 B Serial E 92987 lote st 38279, Juego de punzones cóncavo normal de 12 mm., Mezclador en V, Granulador tipo escala piloto industrial marca Erweka, Malla para granulador Erweka No. 8 y No. 16.

Preparación de las mezclas para los ensayos de preformulación

La composición de las mezclas correspondientes a los estudios de las seis formulaciones tipo mesón de laboratorio se muestra en la Tabla 1.

Evaluación del proceso de disposición de la teofilina

Para realizar el análisis cinético del proceso de disposición de la teofilina se siguió un procedimiento experimental estandarizado (1, 2, 3). La cantidad liberada se evaluó en función del tiempo así: 10,

20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 minutos. El tiempo total de la prueba cubrió el tiempo recomendado para productos que deben administrarse cada 12 horas. Cada ensayo se hizo por triplicado a cada uno de los valores de pH seleccionados y la evolución de la cantidad disuelta en función del tiempo se siguió espectrofotométricamente a una longitud de onda de 274 nm, mediante la aplicación de una metodología estandarizada (1, 2).

Evaluación de la cinética de liberación

A partir de los datos de la concentración de teofilina disuelta en cada intervalo de muestreo, se calculó el porcentaje disuelto acumulado en función del tiempo. Mediante el análisis gráfico de los resultados se calculó para cada réplica: el orden cinético más probable, un modelo matemático que describe el comportamiento del proceso del cual se obtiene la constante de velocidad específica de disposición. El análisis gráfico buscó además detectar y cuantificar posibles tiempos de latencia, alteraciones de velocidad e incluso establecer probables cambios cinéticos ocurridos durante el proceso de disposición de la teofilina (3).

Tabla 1. Composición de las formulaciones propuestas.

Ensayo	Composición de la tableta (%)			
	Teofilina	Ludipress LCE®	Methocel E4MCR®	Estearato de magnesio
1	64.68	34.82	0	0.5
2	64.68	27.86	6.96	0.5
3	64.68	20.89	13.93	0.5
4	64.68	13.93	20.89	0.5
5	64.68	6.96	27.86	0.5
6	64.68	0.0	34.82	0.5

La cantidad crítica por tableta se fijó en 463.8 mg.

Preparación de las seis formulaciones de tabletas a nivel mesón de laboratorio

Las operaciones de mezcla y compactación empleadas fueron estandarizadas en trabajos precedentes al proyecto (4). Se verificó el índice de mezcla, y la elaboración de las tabletas (donde se siguió el método de doble compactación) se estandarizó dado que hubo uniformidad de contenido y peso.



Resultados y discusión

Evaluación de las formulaciones de las tabletas de teofilina

Los resultados permitieron concluir que para cada lote se obtienen tabletas con características aceptables, aspecto uniforme, superficie lisa, no se observaron tabletas con bordes agrietados ni en las cuales se evidenciara en el proceso dificultad de expulsión, tampoco se presentó laminación. Como no existe una norma oficial para el estudio de la uniformidad de contenido, se adoptó para este caso la

metodología indicada para cápsulas USP 23 (5) encontrándose resultados dentro de especificación. Los resultados correspondientes a la evaluación de la uniformidad de contenido y de peso se muestran en la Tabla 2.

Efecto de la composición de la matriz hidrofílica en la cinética de disposición de la teofilina

Las gráficas de la figura 1 ilustran los perfiles de disolución en los diferentes pHs en que fueron analizadas las seis formulaciones así como dos productos evaluados del mercado; en general se observa que la composición de la matriz hidrofílica afecta marcadamente la disposición de la teofilina. El proceso de disolución en las tabletas de la formulación 1 está gobernado predominantemente por el fenómeno de erosión (6), debido a la presencia del Ludipress LCE, que es un material que comunica consistencia al comprimido y controla la velocidad de liberación mediante una lenta disolución de los componentes de la tableta. Una velocidad de erosión constante produce

Tabla 2. Resultados de las propiedades mecánicas, uniformidad de contenido y peso.

	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5	Lote 6
Peso (g).	0.46645	0.47205	0.47081	0.46427	0.47046	0.46871
r.s.d (%)	1.16	1.8	1.85	1.87	1.26	2.71
Lim +/-	3.3 E-3	5.3 E-3	5.4 E-3	5.4 E-3	3.7 E-3	7.8 E-3
Dureza	9.23	10.50	9.28	8.30	9.13	7.0
r.s.d (%)	10.94	9.05	8.47	10.12	17.42	16.58
Friabilidad	0.43	0.32	0.21	0.32	0.42	0.42
r.s.d (%)	0.46	46.6	0.15	46.73	1.0	0.45
Uniformidad de contenido. (mg)	293.75 +/- 2.89	296.28 +/-4.44	295.05 +/-3.85	292.69 +/- 3.00	291.25 +/- 2.73	292.10 +/- 6.08
r.s.d (%)	1.39	2.11	1.84	1.4	1.32	2.94

cinéticas de liberación de orden cero, siempre que el principio activo esté dispersado de forma homogénea en la matriz y el área se mantenga constante (6). Para este caso en particular tenemos, que debido a que hay un proceso de disolución continuo de la tableta, se presenta un cambio significativo en el área y esto explica por qué el orden cinético encontrado (Figura 2) en todos los pHs estudiados corresponde a uno (3). Para el caso de las demás formulaciones, se puede analizar el efecto que tiene la proporción en que está presente el Methocel E4MCR® con relación al porcentaje disuelto acumulado de teofilina.

En la formulación 2 se observa un rápido incremento del porcentaje disuelto de teofilina en el tiempo en todos los pHs estudiados, debido al efecto desintegrante ocasionado por el Methocel E4MCR® presente en baja proporción en la formulación (6.9%). El incremento en la proporción de Methocel E4MCR® ocasiona un retardo gradual del porcentaje disuelto acumulado de teofilina, como es observado de la formulación 3 a 6.

Por encima del 21% de Methocel E4MCR® se logra un efecto retardante de la liberación mucho más marcado que para la formulación 3, puesto que a las 8 horas de prueba, para la formulación 4 el porcentaje disuelto máximo encontrado fue del 50%; para la 5 del 40% y para la 6 del 30%, esto indica que la proporción en que está presente el Methocel E4MCR en la formulación afecta la velocidad de liberación.

El análisis cinético se llevó a cabo mediante el método gráfico (10). Algunos ejemplos se ilustran en las gráficas de la figura 2, donde se muestran algunos pHs estudiados para cada formulación. Estos resultados permiten concluir, que los datos no se ajustan completamente a una cinética de orden cero, sino que por el contrario corresponden a una cinética de orden uno. Para verificar el modelo de primer orden y eliminar el

efecto difusional, fue necesario tomar como base de cálculo el logaritmo natural del % sin disolver de teofilina. Los perfiles de liberación de las formulaciones 4, 5 y 6 se caracterizaron inicialmente por una rápida disposición de la teofilina, seguida de una liberación más lenta y uniforme. Se observan claramente dos fases bien definidas (Figura 2), este tipo de liberaciones bifásicas son casi siempre observadas en sistemas de matrices hidrofílicas tal y como es reportado por Sabnis y Adeyeye (7).

En la formulación de la 3 a la 6, en la fase inicial, la liberación de la teofilina es debida posiblemente a la disolución del principio activo que yace sobre la superficie de la tableta y en la zona más próxima a la superficie. El Methocel E4MCR® que esta situado mas externamente se va hidratando y al hacerlo de una parte facilita la liberación de la teofilina y de otra empieza a conformar la capa de gel que controla el proceso de liberación de la segunda etapa.

En general, para las tres formulaciones en consideración, la primera fase se extiende durante los primeros 60 minutos de prueba. La segunda fase corresponde a la liberación debida por difusión a través del gel formado por hidratación del hidrocoloide (Methocel E4MCR®), lo que contrarresta el proceso de erosión inicial. A pesar de que se observó un cambio en la velocidad de liberación, no se presentó una alteración en el orden cinético del proceso de disolución.

El comportamiento observado en las formulaciones 4, 5 y 6 se puede explicar de acuerdo con Banker y Rhodes (8) y fundamentado en la primera ley de Fick de la siguiente manera:

La primera ley de Fick se muestra en la ecuación 1:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{ADK\Delta C}{l} \quad (\text{Ec. 1})$$

Donde: dM/dt es el cambio de la concentración en el tiempo.

A : es el área superficial de la tableta (Superficie externa envolvente total de la tableta).

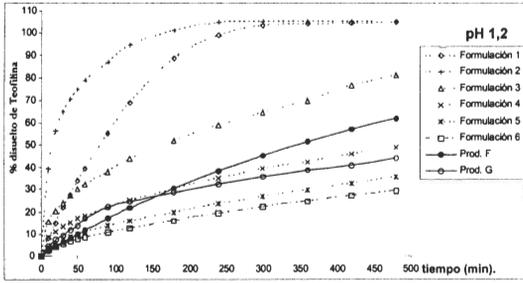


Figura 1a. pH 1.2

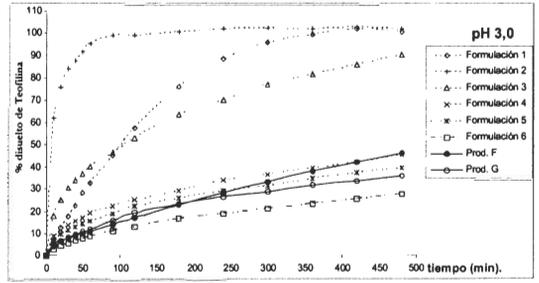


Figura 1b. pH 3.0

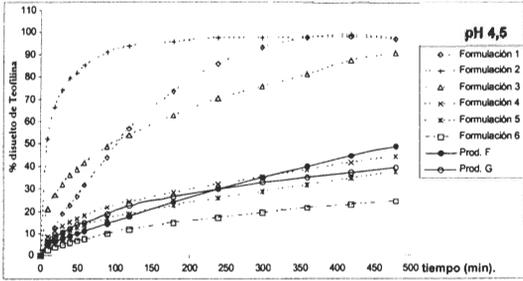


Figura 1c. pH 4.5

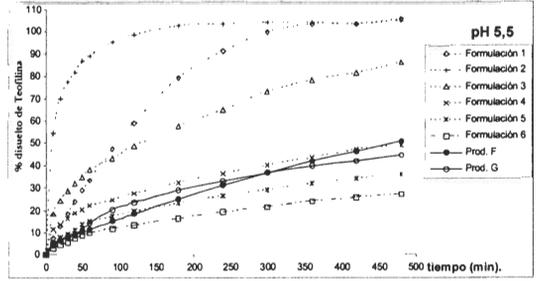


Figura 1d. pH 5.5

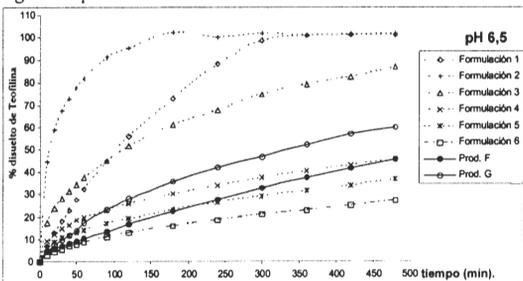


Figura 1e. pH 6.5

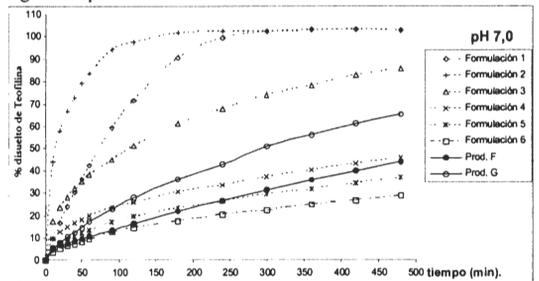


Figura 1f. pH 7.0

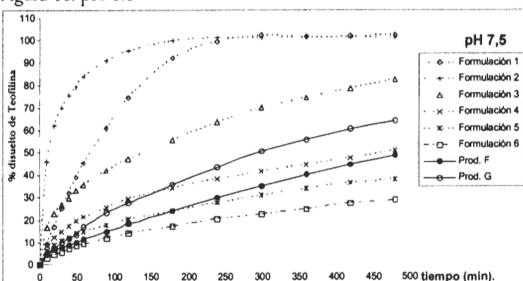


Figura 1g. pH 7.5

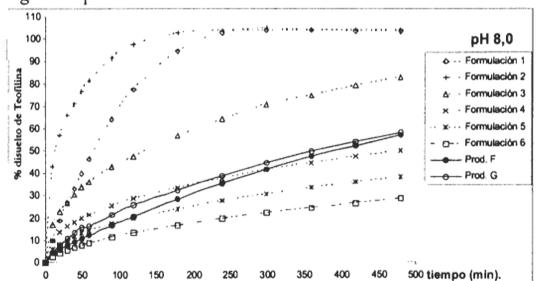


Figura 1h. pH 8.0

Figura 1. Efecto de la composición de la matriz hidrofílica en la cinética de disposición de la teofilina a diferentes valores de pH.

D : es el coeficiente de difusión.

K : es el coeficiente de partición de la teofilina en el gel.

ΔC : es el gradiente de concentración a través de la membrana.

l : es el espesor del gel.

Con el objetivo de obtener una velocidad de liberación constante, los parámetros A , D , K , l , ΔC de la ecuación 1 deben permanecer constantes.

Con frecuencia uno o varios de los parámetros anteriores cambian en las formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada, dando origen a la aparición de cinéticas de orden diferente a cero o a cinéticas en las que se observan diferentes órdenes y diferentes velocidades de liberación (6).

En el caso de las formulaciones 4, 5 y 6 se debe tener en cuenta que la proporción de Methocel E4MCR® es igual o mayor al 60% del excipiente. Este material es el agente responsable de la formación de la capa gel y debido a la alta proporción en la que se encuentra presente, la tendencia de la capa gel es a aumentar de espesor a través del tiempo.

Lo anterior se debe a que el medio de disolución va penetrando a través del gel formado para extraer la teofilina y de esta forma, cada vez más Methocel E4MCR® se hidrata y se incorpora incrementando el espesor.

Ahora si retomamos la ecuación 1, es posible explicar matemáticamente que el espesor de la capa gel y el área superficial de la tableta (o superficie externa envolvente total) en contacto con el medio no permanecen constantes a causa de las variaciones anteriormente expuestas. Lo anterior explica porqué la cinética aunque se determinó como de orden uno, a través del tiempo de duración del ensayo no presente una única constante de velocidad de liberación, sino que son dos las que explican mejor el modelo de liberación propuesto.

Las gráficas de las Figuras 1 y 2 permiten establecer que hay una relación indirecta entre el porcentaje de Methocel E4MCR® que conforma las matrices y las constantes de velocidad de liberación, dado que al aumentar el porcentaje de Methocel E4MCR® las pendientes, es decir, las constantes se reducen.

Comparación gráfica de los perfiles de disolución de algunas formulaciones de la presente investigación con algunos productos del mercado

Partiendo de información precedente perteneciente al proyecto: Desarrollo de medicamentos de liberación Controlada (2, 9) se compararon gráficamente los perfiles de disolución de las formulaciones 4, 5 y 6 con los perfiles de dos productos del mercado colombiano, comercializados para ser administrados cada 12 horas. Tales productos previamente evaluados (1, 9, 10), son equivalentes farmacéuticos, es decir, son tabletas del tipo matriz hidrofílica que contienen 300 mg de teofilina, y se sometieron a pruebas de disolución similares a las realizadas en la presente investigación.

Las gráficas de la figura 1 ilustran los perfiles de disolución en los pHs utilizados para todas las formulaciones y los dos productos (F y G) contra los que se compara. Como se aprecia, las formulaciones 5 y 6 presentan perfiles de disolución en donde la liberación está considerablemente retardada, estos productos no son aptos para administrarse cada 12 horas pero sí posiblemente para 24 horas, lo que se determinaría mediante la evaluación y posterior comparación con los productos comerciales correspondientes. La formulación 4 presenta el comportamiento más parecido con relación a los productos comerciales de 12 horas, se observa que este sigue una tendencia similar y los

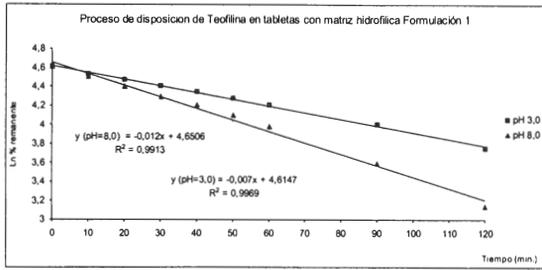


Figura 2a. Formulación 1.

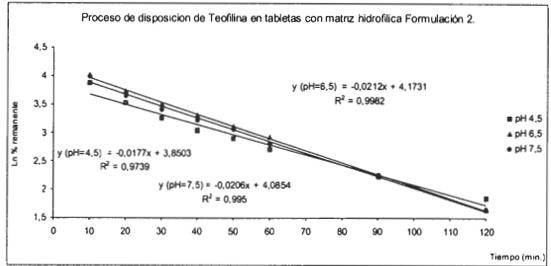


Figura 2b. Formulación 2.

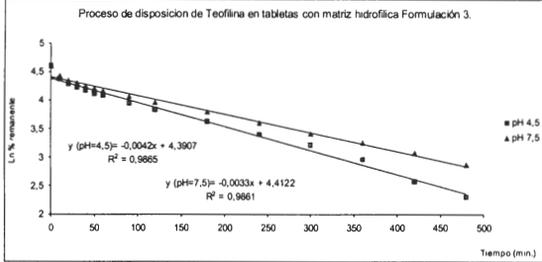


Figura 2c. Formulación 3.

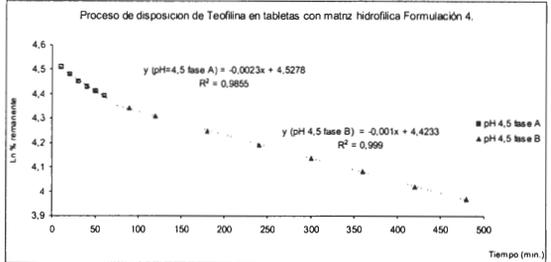


Figura 2d. Formulación 4.

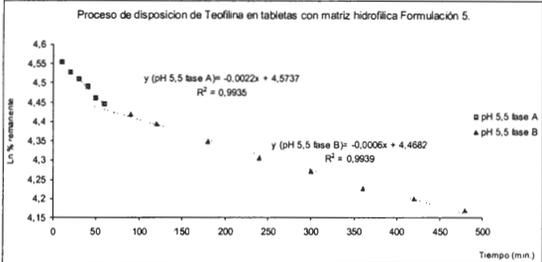


Figura 2e. Formulación 5.

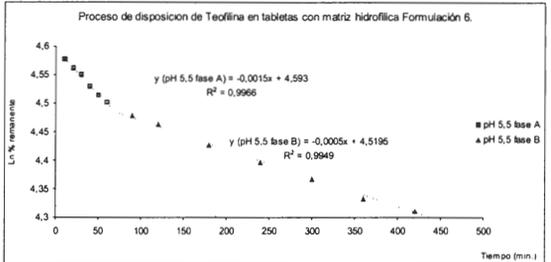


Figura 2f. Formulación 6.

Figura 2. Análisis cinético de la lio-disponibilidad de la teofilina en todos los lotes tomando como ejemplo algunos pHs.

porcentajes disueltos no son significativamente diferentes (3).

Conclusiones

Se estableció que el Ludipress LCE® retarda la liberación mediante una disolución lenta, es decir, por erosión de la tableta. Por el contrario, el Methocel E4MCR® retarda la liberación de la teofilina mediante la formación de un gel a través del cual esta difunde hacia el medio.

El análisis cinético, al igual que la observación del comportamiento de las tabletas durante el proceso de disolución permitió concluir que: La liberación y disolución de la teofilina para las seis formulaciones elaboradas son independientes del pH del medio de disolución (3). El Ludipress LCE® retarda la liberación de la teofilina debido a la formación de una matriz hidrofílica de erosión que sigue una cinética de primer orden. El Methocel E4MCR® en una proporción menor al 14% comunica un efecto marcadamente desintegrante a la formulación correspondiendo a un producto de liberación

inmediata. En la formulación 3 se presenta una elevada erosión de las tabletas debido al efecto desintegrante del Methocel E4MCR®, la que ocasiona mayores porcentajes disueltos con relación a las formulaciones 4, 5 y 6.

Para las formulaciones 4, 5 y 6, las diferencias en los perfiles de disolución se deben a la composición del excipiente. Se identificó con claridad un cambio en la velocidad de liberación, es decir, la aparición de una cinética bifásica. La formulación 4 presentó las características deseadas para la finalidad buscada puesto que exhibe un perfil de disolución relativamente similar a los de algunos productos del mercado, comercializados para administrar cada 12 horas.

Agradecimientos

Queremos expresamos nuestros agradecimientos al centro de catálisis heterogénea del Departamento de Química de la Universidad Nacional de Colombia y al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, a Colciencias por el apoyo financiero para el proyecto "Desarrollos de medicamentos de liberación Controlada" con cuyos recursos se adelanto la presente investigación, y a Colorcon Sucursal de Colombia y a BASF por suministrar las muestras para la elaboración de las tabletas.

Bibliografía

1. M. Alarcón y P. Gelvez, "Estudio del proceso de disolución de teofilina de liberación programada en función de las propiedades del medio", Tesis de Grado, Universidad Nacional de Colombia, 1998.
2. E. Amaya, "Estudio del proceso de disolución de teofilina de liberación programada de dos productos con tres presentaciones", Tesis de Grado, Universidad Nacional de Colombia, 1998.
3. P. Sandoval, "Preformulación de tabletas de teofilina del tipo matriz hidrofílica y evaluación de la cinética de liberación modificada del fármaco (parte 2)", Tesis de Grado, Universidad Nacional de Colombia, 2002.
4. L. Moyano, "Preformulación de tabletas de teofilina del tipo matriz hidrofílica y evaluación de la cinética de liberación controlada del fármaco", Tesis de Grado, Universidad Nacional de Colombia, 2000.
5. US Pharmacopeia, 23rd ed., The United States Pharmacopeia convention, Inc, Rockville, Md, 1994..
6. A.H. Lieberman, L. Lachman y J.B. Schwartz, "Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets", 2nd ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1990, Ch. 3 and 4, pp. 174, 210, 213.
7. S. Sabnis y C. Adeyeye, Controlled release hydrophilic tablets for individualized theophylline therapy, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 187 (1999).
8. G. Banker y Ch. Rhodes, "Modern Pharmaceutics", 3rd ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1996, Ch. 15, p. 585.
9. L. Hincapié, "Estudio de la cinética de disolución y de algunos factores que la modifican en dos productos de teofilina de liberación programada del mercado Colombiano", Tesis de Grado, Universidad Nacional de Colombia, 2000.
10. L. Ponce D'León, "Análisis fisicoquímico del proceso de liberación y biodisponibilidad de la teofilina presentada en diferentes formas de liberación programada de administración oral", Tesis doctoral, Universidad Nacional de Colombia, 2003.