

Desarrollo de comprimidos gastro-retentivos de Furosemida de liberación prolongada

Rodríguez María Luisa^{*1}, Rosano Federico¹, Schiavo, Alejandra², Fagiolino Pietro², Palma Santiago³, Malanga Antonio¹

¹ Biofarmacia y Tecnología Farmacéutica, Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, Universidad de la República, Canelones, Uruguay.

² Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos, Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

³ Laboratorio de Ciencias Farmacéuticas, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

*Correspondencia: mluisar@fq.edu.uy

1. Introducción

Algunos medicamentos destinados a la vía oral presentan zonas del tracto digestivo donde la absorción se dificulta, ya sea por impedimento termodinámico (inadecuada lipofilia) o por impedimento bioquímico (transportadores y enzimas), que limitan la permeación transmembrana del fármaco a través del epitelio intestinal. En particular, los fármacos con función ácido carboxílico sufren importante ionización a los pHs intestinales dificultando su absorción. Se han venido llevando a cabo investigaciones focalizadas a drogas con características ácidas, destacando en particular la Furosemida que, de las drogas estudiadas, es la de más estrecha ventana de absorción (limitada a la parte alta del intestino delgado), razón por la cual se la elige cómo fármaco modelo. La tecnología de fabricación de los medicamentos que la contengan para administración por vía oral es fundamental para adecuar correctamente su velocidad y cantidad de absorción. De esta manera, incluirla en formulaciones gastro-retentivas permitiría prolongar su tránsito desde el estómago hacia el duodeno, extendiendo así su velocidad de absorción, aumentando no solo su biodisponibilidad sino (además) la intensidad del efecto diurético [1-4]. Como sistemas gastro-retentivos se eligen los sistemas flotantes [5].

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales

Las materias primas utilizadas fueron donadas por el Laboratorio Dorrego (ASSE-Uruguay) y todas eran de grado farmacéutico. Los reactivos y solventes eran de grado analítico.

2.2. Métodos

2.2.1. Desarrollo de las formulaciones

El estudio de los factores que podrían influir los Atributos Críticos de Calidad (ACC) de este tipo de productos, se realiza mediante el uso de la herramienta estadística Diseño de Experimentos (DoE). La generación, optimización y simulación del modelo se hace mediante el software R de acceso gratuito. Los factores estudiados fueron: la composición de la matriz hidrofílica, y la relación entre la matriz hidrofílica y la cantidad de mezcla efervescente. El DoE generado es un Diseño Central Compuesto del cual se obtuvieron 9 lotes de comprimidos que fueron elaborados por granulación vía húmeda. Se elabora también una formulación llamada F10 proveniente de estudios preliminares. Como se encuentra dentro del espacio operacional del DoE estudiado, se codificó junto a los demás lotes y se lo utilizó como punto control en los modelos estadísticos realizados.

Se realizaron ensayos de rutina para todos los lotes de comprimidos obtenidos: aspecto y dimensiones, uniformidad de masa, dureza, friabilidad, dosificación, siguiendo los lineamientos de las farmacopeas oficiales (USP y Ph. Eur.). Además, se realizaron los ensayos para el estudio de los ACC: Ensayo de flotabilidad, índice de hinchamiento, índice de erosión y el ensayo de disolución [6].

2.2.2. Estudio *in vivo* exploratorio

Se realizó un estudio *in vivo* exploratorio bajo un protocolo que tiene el aval de la Comisión de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Química.

El estudio se llevó a cabo en el CEBIOBE administrando a 3 voluntarios sanos, de ambos sexos (2 hombres y 1 mujer), furosemida en dosis únicas de 40 mg para Lasix (Producto Referencia), y 40 mg para el comprimido gastro-retentivo LP seleccionado (Producto Test), en 2 períodos en forma aleatoria, cruzada y compensada. Se determinaron la diuresis, la concentración de furosemida y la excreción de sodio, cloruros y potasio en cada tiempo de micción estipulado).

3. Resultados y Discusión

Todos los lotes de comprimidos obtenidos cumplieron con la uniformidad de masa, friabilidad y dosificación. Sus dimensiones y aspectos eran los esperados, y su dureza fue uniforme. Son de destacar cuatro formulaciones que flotaron por más de 8 horas y tuvieron un buen perfil de liberación de la furosemida: F2, F3, F6 y F10. Del estudio estadístico de los datos obtenidos, se pudo observar que la relación entre la matriz hidrofílica total y la mezcla efervescente es significativa ($p < 0,05$) en el tiempo de flotación, en el perfil de liberación de la Furosemida y en la integridad de la matriz evaluada por el índice de erosión. Por medio de la metodología de superficie de

respuesta, se pudo observar que a medida que se aumenta la mezcla efervescente, se aumenta la flotabilidad del comprimido y el porcentaje de disolución, pero a su vez se comienza a ver comprometida la integridad de la matriz ya que la erosión también aumenta ($p < 0,05$).

De todas las formulaciones realizadas se decide continuar con F10 para la siguiente etapa donde se evalúa si la Formulación Test aumenta la biodisponibilidad de la Furosemida respecto al producto de referencia Lasix® en un estudio *in vivo* exploratorio.

La F10 presentó mayor biodisponibilidad que Lasix®, lo cual era una de las metas perseguidas en el proyecto, pero la velocidad de absorción, y por ende la aparición urinaria del fármaco, fue más rápida, y no más prolongada como se pretendía. Esa intensa y rápida absorción de fármaco no dio tiempo para que se registrara mayor efecto de F10 respecto a Lasix®, demostrando una vez más la conveniencia de una absorción menos rápida que los de liberación inmediata y además prolongada en el tiempo.

4. Conclusiones

Se consiguió obtener *in vitro* comprimidos flotantes que liberan controladamente su contenido. No se ha logrado aún aumentar la biodisponibilidad de la Furosemida sin comprometer la retención gástrica del sistema *in vivo*, pero se ha avanzado notoriamente en el conocimiento de los factores que impactan en el comportamiento de estas formulaciones.

Agradecimientos

Comisión Sectorial de Investigación Científica (UdelaR). Comisión Académica de Posgrado (UdelaR) por la beca de Posgrado. PEDECIBA-Química (MEC-UdelaR).

Referencias bibliográficas

1. Lorier, M. et al. Stereoselective Pharmacokinetics of Ketoprofen After Oral Administration of Modified-Release Formulations in Caucasian Healthy Subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016;41:787-93.
2. Magallanes L, et al. A simple pharmacokinetic model base on mean residence times to predict furosemide exposure after oral doses. *Int J Pharm Pharm Res.* 2015;3:54-65.
3. Magallanes L, et al. Sex related *in vitro/in vivo* and PK/PD correlations after oral single dose furosemide administration. *J Pharm Technol Drug Res.* 2016;5(2).

4. Magallanes L, et al. Influence of food and sex on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide. *Current Topics in Pharmacology*. 2016;20:45-56.
5. Jimenez Kairuz A, Palma SD, Allemandi D. *Nuestra Farmacia*. 2006;48:20-5.
6. Dorożyński, P et al. The Macromolecular Polymers for the Preparation of Hydrodynamically Balanced Systems—Methods of Evaluation. *Drug Dev Ind Pharm*. 2004;30(9):947–57.

Este trabajo debe ser citado como:

Rodríguez ML, Rosano F, Schiavo, A, Fagiolino P, Palma S, Malanga A. Desarrollo de comprimidos gastro-retentivos de Furosemida de liberación prolongada. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(2):12-4.