

Exploración de la granulación seca activada por humedad (MADG) para el diseño de comprimidos gastroretentivos

Origoni Suárez M Ximena ^{*1}, Ochoa Andrade Ana T¹, Garcia Montoya Encarna²

¹ Laboratorio de Farmacotecnia, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República, Uruguay, Avda. Gral. Flores 2124, 11800 Montevideo.

² Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Físico y Química, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, Avda Joan XXIII 27-31 08028 Barcelona.

*Correspondencia: xorigoni@fq.edu.uy

1. Introducción

En la granulación seca activada por humedad (MADG) se usa una pequeña cantidad de agua para activar la aglomeración de una mezcla de polvos sin requerir calor para secar los gránulos, seguido por la adición de ingredientes que absorben y distribuyen la humedad, lo que resulta en un granulado uniforme y de buen flujo. Las ventajas que presenta este método incluyen tiempos de proceso más cortos, ahorro de energía, aplicación a procesos continuos, evitar la criticidad de la determinación del punto final de granulación de la vía húmeda y la posibilidad de obtener sistemas tanto de liberación inmediata como de liberación modificada [1, 2]. Sin embargo, en la literatura se encuentran pocos trabajos que estudien el uso de MADG en la obtención de sistemas de liberación modificada [3]. El desafío de obtener comprimidos de liberación modificada a través de la tecnología MADG radica en que sus fórmulas suelen contener una alta proporción de polímeros capaces de formar matrices y de absorber agua [4], un ingrediente que, como se comentó anteriormente, se debe utilizar en muy poca cantidad.

Los comprimidos gastroretentivos buscan aumentar el tiempo de residencia gástrico. Surgen por la necesidad de resolver problemas de los comprimidos de liberación inmediata como la baja biodisponibilidad ocasionada por liberación incompleta del fármaco y/o el corto tiempo de permanencia en el sitio de absorción [5]. Los comprimidos flotantes, son un tipo particular de gastroretentivos que, gracias a su capacidad de flotación, permanecen en el estómago por más tiempo que los comprimidos

convencionales. Una estrategia para lograr la flotación se basa en la formación de dióxido de carbono que queda atrapado en la matriz del comprimido, modificando su densidad [6].

El objetivo del trabajo es explorar la implementación del proceso de MADG en la obtención de comprimidos flotantes.

2. Materiales y métodos

2.1. Obtención de granulados y comprimidos

En la preparación de los granulados y comprimidos se utilizó lactosa monohidrato (36,1 - 60,1 %), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) 4M (10 - 30 %), alginato de sodio (7 - 10 %), povidona K15 (2,5 - 10 %), povidona K30 (5 %), copovidona (4 - 7,5 %), bicarbonato de sodio (10 %), agua (3 - 4 %), sílica amorfa (1 %), estearato de magnesio (0,75 %) y colorante (0,15 %).

Los materiales sólidos fueron tamizados. Se mezcló, incluyendo en esta etapa diluyente, agente granulante, colorante, formador de CO₂, y HPMC (una porción) y alginato de sodio como formadores de la matriz. Se asperjó el agua para aglomerar y se utilizó el resto de HPMC seguido de sílica amorfa como primer y segundo absorbentes, respectivamente. Se regularizó y lubricó el granulado para luego compactarlo en máquina de comprimir rotativa.

2.2. Caracterización: métodos

Se utilizaron los métodos establecidos en USP para los ensayos de Farmacopea.

2.2.1. Granulados

Se determinaron la distribución de tamaño de partículas por tamizado analítico, la densidad a granel (aparente y asentada), los índices de compresibilidad (IC) y de Hausner (IH), y el contenido de humedad (analizador halógeno).

2.2.2. Comprimidos

Se ensayaron el tiempo que tarda el comprimido en comenzar a flotar (FLT, floating lag time) y el tiempo de duración de flotación (FD, floating duration), en aparato de disolución II USP [7]. Asimismo, se determinaron los porcentajes de hinchamiento a varios tiempos, uniformidad de peso, friabilidad y dureza.

2.2.2. Análisis de datos

Se utilizó análisis de varianza (ANOVA) seguido por Test de Tukey.

3. Resultados y Discusión

Todos los granulados obtenidos por MADG presentaron características de flujo y compresibilidad adecuadas. El contenido de humedad de los granulados no superó el 5 %, produciendo lechos relativamente secos para una compactación adecuada.

No obstante, a partir de los granulados se obtuvieron comprimidos de buen aspecto y alta re-

sistencia mecánica.

El valor de FLT, que resultó significativamente diferente en las sucesivas formulaciones, se utilizó, entre otros atributos, para compararlas. Se lograron comprimidos con FLT menores a 1 minuto, conteniendo hasta 20 % de HPMC. Aquellos comprimidos que presentaron mayores valores de FLT corresponden a los que incluyen alginato de sodio y HPMC, en alta proporción, como matriz.

De las 10 formulaciones realizadas, 2 de las que incluyen mayor porcentaje total de agentes granulantes resultaron particularmente prometedoras para seguir explorando la aplicabilidad de MADG a la formulación de comprimidos flotantes, combinando las ventajas del proceso con las propias de la forma farmacéutica.

4. Conclusiones

Se obtuvieron comprimidos flotantes de atributos físicos adecuados mediante MADG. En una etapa futura se prevé incorporar drogas modelo en los comprimidos flotantes para estudiar la liberación de activos desde estos sistemas. Sin embargo, los resultados ya obtenidos son suficientemente prometedores para considerar la MADG como un ventajoso proceso para obtener comprimidos gastrorretentivos.

Referencias bibliográficas

1. Ullah I, Wang J, Chang SY, Wiley GJ, Jain NB, Kiang S. Moisture-activated dry granulation—part I: A guide to excipient and equipment selection and formulation development. *Pharm Tech.* 2009;33(11):62-70.
2. Ullah I. Moisture-activated dry granulation part II: The effects of formulation ingredients and manufacturing-process variables on granulation quality attributes. *Pharm Tech.* 2009;33(12):42-5.
3. AM Raikar, JB Schwartz. Use of a moist granulation technique (MGT) to develop controlled-release dosage forms of acetaminophen. *Drug Dev Ind Pharm.* 2001;27:337-43.
4. Sánchez R, Damas R, Domínguez P, Cerezo P, Salcedo L, Aguzzi C, Viseras C. Uso de La hidroxipropilmetilcelulosa en liberación modificada de fármacos. *Farmespaña Industrial.* 2010;48-51.
5. Pawar VK, Kansal S, Garg G, Awasthi R, Singodia D, Kulkarni GT. Gastroretentive dosage forms: A review with special emphasis on floating drug delivery systems. *Drug Deliv.* 2011;18(2):97-110.
6. Abou Youssef NAH, Kassem AA, El-Massik MAE, Boraie NA. Development of gastroretentive metronidazole floating raft system for targeting *Helicobacter pylori*. *Int J Pharm.* 2015;486(1-2):297-305.
7. United States Pharmacopeial Convention. Disolution, in: U.S. Pharmacopoeia-National Formul. Rockville. 2018: 6895-6906.

Este trabajo debe ser citado como:

Origoni Suárez MX, Ochoa Andrade AT, Garcia Montoya E. Exploración de la granulación seca activada por humedad (MADG) para el diseño de comprimidos gastrorretentivos. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):224-5.