

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.