

INTRODUCCIÓN

El fosfato de oseltamivir es un profármaco (figura 1) utilizado en la profilaxis y tratamiento de la influenza humana. Su estabilidad puede verse comprometida por hidrólisis, interacciones con excipientes y factores externos.

Se hipotetiza que la granulación dividida, junto con la vía húmeda hidroalcohólica (40% de etanol), reducirían la hidrólisis y las interacciones con los componentes de la formulación. Asimismo, se propone evaluar los sistemas de envasado (PET y PEAD), para determinar cuál ofrece mayor eficiencia frente a la degradación ambiental.

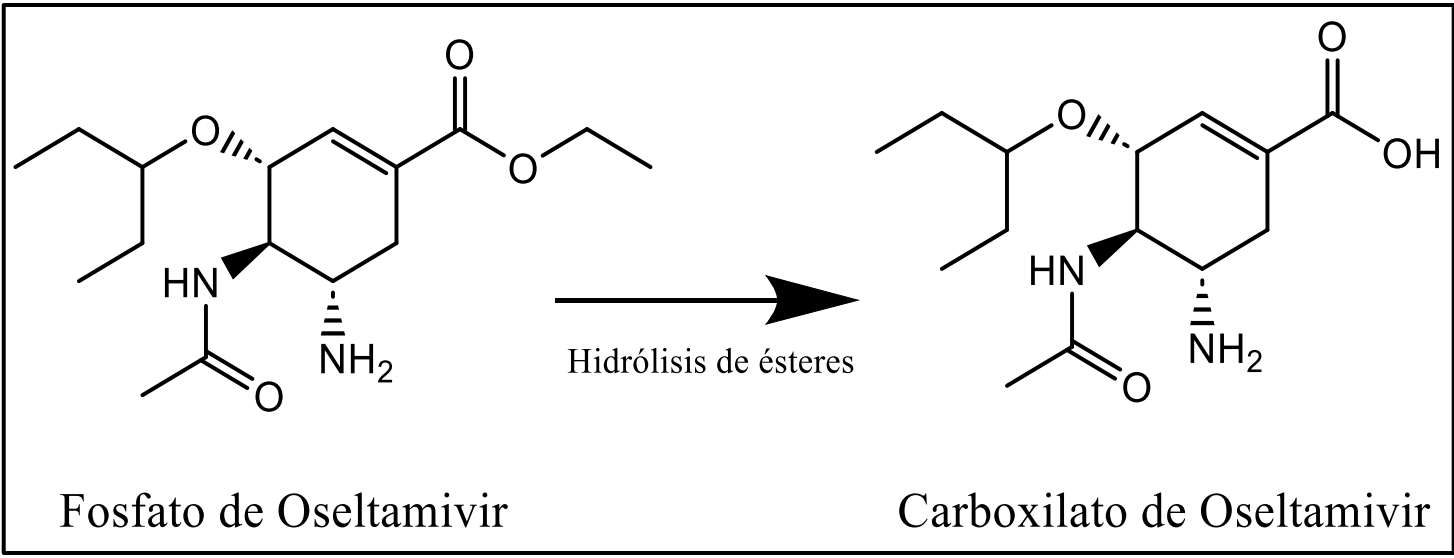


Figura 1. Metabolización de fosfato de Oseltamivir *Fuente: Elaboración propia obtenida del Software ChemDraw v22.0*

OBJETIVOS

Objetivo General

- Desarrollar y evaluar la estabilidad fisicoquímica de granulados de oseltamivir, analizando el impacto de los excipientes, los procesos de granulación y el envase primario, para garantizar la integridad del producto.

Objetivos Específicos

- Evaluar la estabilidad fisicoquímica del oseltamivir con distintos agentes de relleno
- Comparar el desempeño de envases PET y PEAD en estudios de estabilidad acelerada
- Analizar la recuperación del oseltamivir bajo condiciones de estrés y tras su reconstitución.

METODOLOGÍA

Se utilizaron cuatro agentes de relleno (manitol, sacarosa, lactosa y sorbitol), y excipientes como citrato de sodio, aspartamo, benzoato de sodio, dióxido de titanio, goma xántica y esencia de vainilla (Tabla1). Mediante granulación vía húmeda hidroalcohólica (40% etanol), se granuló el oseltamivir con una parte del relleno y goma xántica; posteriormente, se elaboraron gránulos con el resto de los excipientes. Finalmente, se mezclaron ambos gránulos. La cuantificación se realizó mediante HPLC-UV a 207 nm empleando un equipo Agilent serie 1200 y una columna L7 (4,6 mm x 25 cm) mantenida a 50 °C. Se utilizó una fase móvil compuesta por metanol, acetonitrilo y solución amortiguadora (245:135:620) con un caudal de 1,2 mL/min. Las muestras se almacenaron en condiciones de estrés (40 °C y 75% de humedad relativa) durante 6 meses. Se seleccionó la mejor formulación para evaluar su estabilidad post-reconstitución (15 g de producto; 15,76 mg/mL de oseltamivir fosfato).

Tabla 1. Composición de granulados

Fase de Granulación	Relleno utilizado	Sacarosa	Sorbitol	Manitol	Lactosa
I. Gránulos con Fármaco	Oseltamivir Fosfato	3.94	3.94	7.88	7.88
	Cantidad de relleno	45.31	45.31	41.12	41.12
	Goma Xántica	0.75	0.75	1	1
	Subtotal Fase I	50	50	50	50
II. Gránulos con Excipientes	Cantidad de relleno	40.75	40.75	33	33
	Citrato de Sodio	5.5	5.5	11	11
	Dióxido de Titanio	1.5	1.5	3	3
	Goma Xántica	0.75	0.75	1	1
	Saborizante	0.5	0.5	1	1
	Aspartamo	0.333	0.333	0.67	0.67
	Benzoato de Sodio	0.233	0.233	0.47	0.47
	Subtotal Fase II	50	50	50	50
TOTAL		100	100	100	100

RESULTADOS

Los resultados demostraron que la formulación con manitol acondicionada en envases de PET fue la única que se mantuvo estable, alcanzando una recuperación del 97,1% tras seis meses de estrés acelerado (40 °C / 75% HR) (Tabla 2). Por el contrario, el resto de las formulaciones sufrieron una degradación crítica y un pardeamiento evidente (Tabla 3) debido a la reacción de Maillard (Figura 2), mientras que el manitol se consolida como el relleno óptimo al ser un polialcohol no reductor y no higroscópico.

Tabla 2. Estabilidad en condiciones aceleradas n=3

Relleno	T0	PET (T3)	PEAD (T3)	PET (T6)	PEAD (T6)
Lactosa	99.08 ± 0.5	45.2 ± 0.5	48 ± 0.5	41 ± 0	44.3 ± 0.7
Sacarosa	99.5 ± 0.1	89.3 ± 0.1	93.2 ± 0	87.8 ± 0	91.9 ± 0
Sorbitol	107.8 ± 0.2	95.4 ± 0	81.4 ± 0.2	84.1 ± 0	71.9 ± 0
Manitol	100.7 ± 0	97.6 ± 0	96.3 ± 0	97.1 ± 0.1	92.7 ± 0.1

Tabla 3. Evaluación comparativa del de relleno y su impacto en la estabilidad

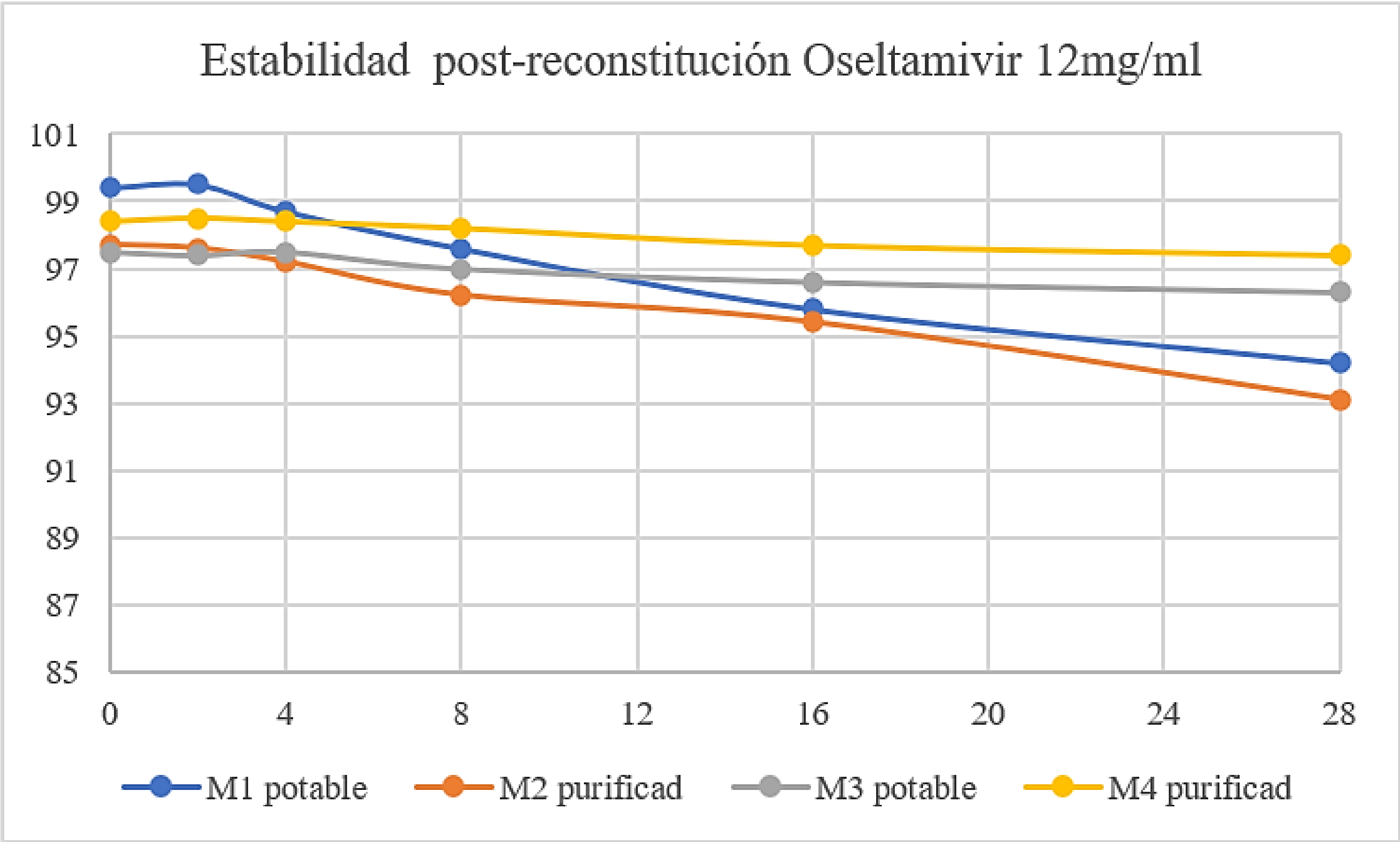
Relleno	Tipo	Diagnóstico
Lactosa	Azúcar reductor	Alto riesgo de reacción de Maillard.
Sacarosa	Alta higroscopicidad	Rendimiento: Inestable frente a humedad.
Sorbitol	Alta higroscopicidad y Glucosa residual	Rendimiento: Inestable frente a humedad.
Manitol	Polialcohol no reductor	No higroscópico, bajo riesgo de reacción de Maillard.

Figura 2. Reacción de Maillard en presencia de humedad



En cuanto a los resultados de estabilidad pos-reconstitución (Figura 3), la suspensión de oseltamivir 12 mg/mL, (equivalente a 15,76 mg/mL de oseltamivir fosfato) bajo refrigeración (2-8 °C) demostró un excelente desempeño, alcanzando una recuperación del 97,4% en agua purificada y del 96,3% en agua potable al cabo de 28 días lo que demuestra que, independientemente del tipo de agua utilizada, la formulación permanece estable. Asimismo, parámetros críticos como el pH (6,0) y la densidad (1,07 g/mL) se mantuvieron constantes durante todo el periodo evaluado.

Figura 3. Estabilidad post-reconstitución de la formulación con manitol.



CONCLUSIONES

La combinación de manitol como agente de relleno y la granulación hidroalcohólica constituye una estrategia eficaz para obtener granulados de oseltamivir estables, mientras que el envase PET ofrece mayor robustez que el PEAD, preservando al fármaco. La formulación desarrollada garantiza una estabilidad post-reconstitución de 28 días, cumpliendo con los criterios de aceptación y asegurando parámetros de calidad.

AGRADECIMIENTOS

A la Planta Piloto de Producción de Medicamentos (FBIOyF-UNR) por las instalaciones, el equipamiento y el constante apoyo de todo su personal. Al CONICET y a la ex-Agencia Nacional de Laboratorios Públicos (ANLAP) por el financiamiento de este proyecto estratégico destinado al desarrollo de formulaciones huérfanas para el fortalecimiento de la Salud Pública.

REFERENCIAS

- International Council for Harmonisation. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A (R2). Ginebra: ICH; 2003
- United States Pharmacopeial Convention. Oseltamivir Phosphate, Capsules. USP–NF; 2025.
- Albert K, Bockshorn J. Chemical stability of oseltamivir in oral solutions. Pharmazie. 2007;62(9):717-8
- Yao B, Guo Y, Xie Q, et al. Caracterización de dos productos de degradación de la interacción con excipientes en polvo de fosfato de oseltamivir. J Mass Spectrom. 2022;57(12):e4899
- Waterman KC, Adami RC. Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals. Int J Pharm. 2005;293(1–2):101-125