

DISPOSITIVOS PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

Dueñas Vera Sergio Ivan (1), Orozco Castellanos Luis Manuel (2), Martha Citlalli Contreras Romo (3), Zapata Morales Juan Ramón (4), Arenas López Mario Ivan (5)

1 [Licenciatura Químico Farmacéutico Biólogo] | [sergio.bons@hotmail.com]

2 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [orozcoz@hotmail.com]

3 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [citlallir@hotmail.com]

4 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [mzrj@hotmail.com]

5 [Licenciatura Químico Farmacéutico Biólogo] | [mi.arenaslopez@ugto.mx]

Resumen

En el presente trabajo se realizó la síntesis de 3 matrices poliméricas anfipáticas (lotes A, B y C) con la finalidad de preparar pastillas que contuvieran 1% de hidrocortisona como fármaco modelo. Las pastillas fueron caracterizadas físicamente (peso, diámetro, altura, dureza, fragilidad y desintegración) y se les determinó la cinética de liberación de la hidrocortisona en solución amortiguadora de fosfatos (pH 7.4), a 37°C y 50 rpm., por 96 horas. Las pastillas presentaron un promedio de liberación de hidrocortisona de entre 70% (lote C) y 82% (lotes A y B), después de 96 horas de duración del estudio. Respecto a las determinaciones de las características físicas se pudo determinar una fragilidad menor a 8.0×10^{-3} % para los 3 lotes, y no se alcanzó una desintegración apreciable a los 30 minutos de iniciada la prueba. Los resultados anteriores nos hacen concluir que las pastillas preparadas presentan características favorables para considerarse como formas farmacéuticas de liberación modificada.

Abstract

In this paper the synthesis of 3 amphipathic polymer matrices (lots A, B and C) in order to prepare tablets containing 1% hydrocortisone as a model drug was performed. The pellets were physically characterized (weight, diameter, height, hardness, brittleness and disintegration) and was determined the release kinetics of hydrocortisone in phosphate buffer solution (pH 7.4) at 37 ° C and 50 rpm for 96 hours. The tablets had an average release between 70% hydrocortisone (lot C) and 82% (lot A and B), after 96 hours of study. Determinations regarding the physical characteristics could be determined less brittleness 8.0×10^{-3} % for the 3 lots, and no appreciable 30 minutes into the disintegration test was reached. The above results lead us to conclude that the tablets made with favorable characteristics to be considered as a modified release dosage forms.

Palabras Clave

Biodegradable; Liberación controlada; Liberación dirigida

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la aparición de nuevas enfermedades ha propiciado que se establezcan nuevas formas farmacéuticas, nuevos procedimientos o incluso nuevos métodos de suministro de medicamentos, para ello, se han desarrollado nuevos sistemas de transporte y liberación controlada de medicamentos aportando nuevas mejoras y mejores posibilidades para los pacientes. [1]

La medicina tradicional basada en la dosificación directa del fármaco, falla en una biodistribución del fármaco y una baja estabilidad o solubilidad, lo cual conlleva a usar mayores dosificaciones y lograr el efecto deseado. Los polímeros resultan ser de los materiales mejor aplicados, gracias a la variedad y versatilidad que presentan estas macromoléculas, desde su síntesis hasta sus propiedades como biodegradabilidad y biocompatibilidad, los hacen una excelente materia prima en la producción como transportadores de fármacos. Las propiedades fisicoquímicas de ellos, permite la posibilidad de encontrar que cumplan con especificaciones necesarias para un gran número de aplicaciones y características como biodegradabilidad, biocompatibilidad, baja o nula inmunogenicidad o citotoxicidad. [1]

Los polímeros utilizados deben ser hidrofílicos para dar estabilidad coloidal en el torrente sanguíneo, y no iónico para evitar interacciones con proteínas específicas que marquen el transportador y eviten ser fagocitados, claro ejemplo de ello es el polietilenglicol (PEG); sin embargo, debe utilizarse PEG de grado farmacéutico, es decir de bajo peso molecular, ya que no es biodegradable y pueda ser eliminado vía renal y no se acumule en el organismo. [1]

La biodegradación de la matriz del polímero y disolución del mismo cambia la estructura de la forma farmacéutica. Como resultado, el modelo de liberación de principios activos es una combinación de difusión y degradación. [2]

La liberación del fármaco desde una matriz polimérica puede deberse a 3 tipos de

mecanismos: 1) liberación inicial del principio activo enlazada a la superficie de la pastilla. 2) liberación erosional del principio activo a través de la matriz del polímero y a través de los poros durante la degradación de la matriz y 3) liberación erosional del principio activo por la desintegración de la matriz y disolución después de que pierde su integridad, y las cadenas del polímero son degradadas a un tamaño menor para ser solubilizadas. [3]

Actualmente existen métodos para mejorar la actividad terapéutica de los fármacos:

- 1) Liberación controlada: trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo, mediante la liberación constante del fármaco.
- 2) Liberación dirigida hacia lugares específicos: trata de asegurar la liberación del fármaco en el lugar requerido, y al mismo tiempo mantener al fármaco inactivo en cualquier otro lugar del organismo. [4]
- 3) Liberación prolongada: condición en la que la formulación permite garantizar una liberación más lenta de el o los fármacos por un tiempo determinado
- 4) Liberación retardada: condición en la que la formulación permite retrasar la liberación del o los fármacos. Las formas farmacéuticas de liberación retardada incluyen preparaciones gastroresistentes. [6]

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Polietilenglicol 3400 (PEG) (Aldrich Chemistry), caprolactona 97% (CL) (Aldrich chemistry), 2-etilhexanoato de estaño (Aldrich Chemistry), Diisocianato de lisina (LDI) (Kyowa Hakko Co. Ltd.

Japan), 1,2-Dicloroetano anhidro 99.8% (DCE) (Sigma Aldrich), Acetona (Karal S.A. De C.V.), Hidrocortisona 98% (Aldrich), Fosfato monosódico de sodium (J.T. Baker S.A. de C.V. Xalostoc, México), Phosphate dibasic de sodium (J.T. Baker S.A. de C.V. Xalostoc, México), Cloruro de sodium (J.T. Baker S.A. de C.V. Xalostoc, México), Agua desionizada.

Metodología

Síntesis de las matrices poliméricas

La síntesis de las matrices poliméricas (Lotes A, B y C) iniciaron con la síntesis de 3 pre polímero a las mismas condiciones, que son las siguientes: el PEG fue secado al vacío durante 3 horas a 70°C, posteriormente se agregó CL y el catalizador de estaño (0.1% respecto al monómero) en una reacción de 130°C por 2 horas; (se agregó en proporción (70%:30%) Cl: PEG). Seguido de esto inicio la síntesis de matriz polimérica, en donde se disolvió el pre polímero en tolueno para eliminar el exceso de agua y eliminado al vacío, bajo flujo de nitrógeno se agregó el LDI en una relación molar de alimentación diisocianato/macrodíol de 1.05:1 para maximizar el peso molecular. La reacción de polimerización se llevo a cabo con una solución de DCE 0.39M a 85°C bajo el flujo de nitrógeno y agitación. Finalmente se agregó catalizador 0.2% respecto al peso total. Las matrices poliméricas obtenidas se dejaron secar con la eliminación del disolvente y se deja solidificar a temperatura ambiente.

Las tres matrices poliméricas (Lotes A, B y C) fueron mezcladas en solución (acetona como solvente) con el 1% de hidrocortisona (m/m), posteriormente fueron secadas al vacío. El polvo obtenido de las matrices poliméricas secas se moldeó por fusión en un molde estandarizado.

Para elaborar pastillas control (sin hidrocortisona), la matriz polimérica se moldeó por fusión directamente.

Curva de calibración

Se pesaron 3.5 mg. de hidrocortisona y se pasaron a un matraz de 50 mL para su disolución con solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4. Posteriormente se tomaron alícuotas de 10, 20,

40, 60, 80 y 100µl de ésta solución. Cada una de éstas alícuotas se le agregó solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 para completar 3 mL como volumen final. Las alícuotas fueron leídas en un espectrómetro Thermo scientific evolution Array UV-visible en una celda de cuarzo de 1 cm de ancho a 248nm.

Ecuación obtenida de la curva de concentración de hidrocortisona a 248nm:

$$Y = 40.269x + 0.0042$$

Perfil de disolución

Para determinar la cinética de liberación del fármaco se utilizaron 3 pastillas de cada lote (A, B y C) y su respectivo control en un disolutor SOTAX AT-7 SMART (aparato 2) ajustado a 37°C, 50rpm [5] y 400ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4. Se tomaron muestras de 3ml a diferentes tiempos y por periodo de 96 horas de cada lote, el volumen de muestra tomado, se repuso inmediatamente con 3 ml de medio nuevo. Se determino la absorbencia de cada muestra y con base a la curva de calibración se determinó la concentración en cada muestra y se calculó el porcentaje liberado de cada lote; para ellos se graficó tiempo (horas) vs porcentaje liberado (promedio). Se incluyen las barras de desviación estándar de cada punto en la gráfica.

Dimensiones

Con la ayuda de un Vernier se midió 20 pastillas y se determinó ancho y alto.

Dureza

Para determinar la estabilidad mecánica de las pastillas, mediante las resistencias que opone una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperla, se utilizó 20 pastillas y con un durómetro se determino la estabilidad (Kg/f).

Desintegración

En un Desintegrador MAYASA, se colocaron 6 pastillas con 700ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 durante 30 minutos a 37°C.

Friabilidad

Para medir la resistencia a la abrasión y analizar el peso perdido durante la manufactura, empaque y transporte se utilizó el friabilizador MAYASA, para ellos se pesaron 20 pastillas y se colocaron durante 30 minutos, completado el tiempo se volvieron a pesar y determinó el % de fiabilidad.

$$\% \text{Friabilidad} = ((W_{\text{inicial}} - W_{\text{final}}) / W_{\text{inicial}}) \times 100$$

Uniformidad de peso

Para determinar la homogeneidad de las matrices poliméricas con la hidrocortisona se pesaron 20 pastillas de manera individual.

Hinchamiento

Para ellos se pesaron de manera individual 3 pastillas de cada lote y se introdujeron en 10ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 a 37°C, durante 3 horas fueron pesadas cada 5 minutos. Se determinó el porcentaje de hinchamiento y se graficó el promedio del porcentaje de hinchamiento vs tiempo (minutos):

$$\% \text{ hinchamiento} = [(W_{\text{pastilla hinchada}} - W_{\text{pastilla inicial}}) / W_{\text{pastilla inicial}}] * 100$$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las pastillas obtenidas por fusión a partir del de las matrices poliméricas, en los 3 lotes analizados, se obtuvieron los parámetros de calidad que se enlistan en la Tabla 1., donde se puede observar que no existen grandes variaciones entre los 3 lotes de producción.

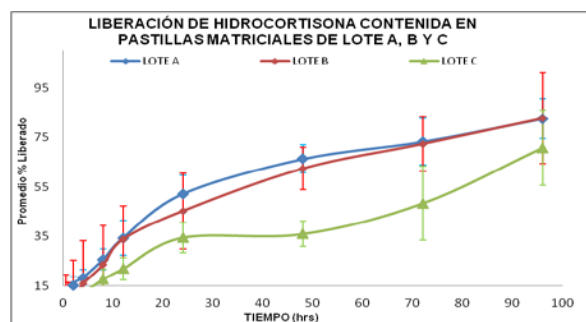
PU 3400	LOTE A	LOTE B	LOTE C	DEXAMETASONA 0.5mg	
UNIFORMIDAD DE PESO (g)	0.175	0.174	0.166	0.08026	
DUREZA (Kg/f)	11.28	10.25	11.43	7.25	
% FRIABILIDAD	0.00572	0.00287	0.08453	<0.2	
DIMENSIONES (cm)	ALTURA	0.34	0.33	0.33	0.21
	DIÁMETRO	0.76	0.77	0.77	0.59
DESINTEGRACIÓN (min)	>30min	>30min	>30min	< 30 min	

Tabla 1: Parámetros de uniformidad de peso (g), dureza (Kg/f), %friabilidad, Dimensiones (alto y ancho); de los 3 lotes (A, B Y C) de POLIURETANOS de 3400 y de pastillas comerciales de Dexametasona 0.5mg.

Perfil de liberación

La cinética de liberación de los 3 polímeros (Gráfica 1) muestra que los 3 lotes inician con una cinética de liberación rápida durante las primeras 8 horas, esto puede deberse a que la liberación del principio activo se da en 3 etapas: 1) una liberación inicial que se encuentra dispersado en la superficie de la pastilla. 2) una liberación difusión del fármaco a través de la matriz del polímero y a través de los poros durante el hinchamiento y degradación de la matriz y 3) liberación erosional del fármaco por la desintegración de la matriz del polímero y disolución después que la matriz pierde su integridad y cadenas del polímero son degradadas a un tamaño menor para ser solubilizadas.

Pasadas las 8 horas inicia una liberación en menor proporción. Sin embargo, para el lote C existe diferencia significativa con respecto a A y B en la liberación a las 48 horas, misma que desaparece a las 72 hrs.



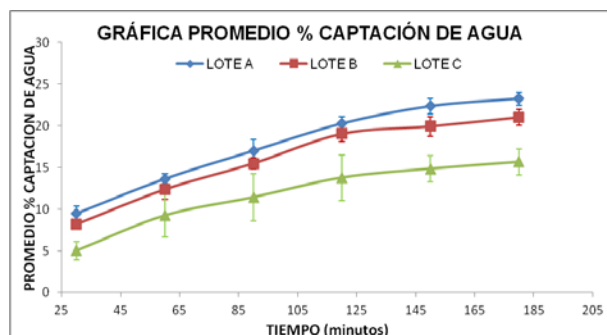
Gráfica 1: Porcentaje de hidrocortisona 1% liberado a partir de pastillas matriciales en solución amortiguadora de fosfatos (pH 7.4).

Hinchamiento

Debido a que la biodegradación del polímero generalmente involucra la erosión de la masa, las pastillas captan agua antes de comenzar la degradación de la matriz, esto debido al contenido de PEG presentando una alta hidrofilia. Es por ello que la hidratación de la pastilla es importante, ya que permite la liberación del fármaco en menor o

mayor proporción, comenzando la disolución de la hidrocortisona en medio acuoso.

Para ello se puede observar que los polímeros A y B presentan un comportamiento de hinchamiento muy similar alcanzando hasta un 23% de captación de agua, mientras que el polímero C tiene un porcentaje máximo de 15% de captación de agua al mismo tiempo de estudio.



Gráfica 2: Propiedad de captación de agua de pastillas de matrices poliméricas, en solución amortiguadora de fosfatos pH7.4 a 37°C.

CONCLUSIONES

Los 3 Lotes de pastillas (A, B y C) presentan un porcentaje de liberación cercano al 80 % a un tiempo de estudio de 96 horas, lo que hace considerarlos con alta posibilidad para emplearse como sistemas de liberación controlada de fármacos.

Los resultados de las determinaciones de propiedades físicas presentan mínimas variaciones entre ellos, por lo que se pueden establecer como parámetros de calidad.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo otorgado por la Dra. Martha Citlalli Contreras Romo, al Dr. Juan Ramón Zapata Morales, al Dr. Marco Antonio Ramírez Morales del Departamento de Farmacia y por supuesto al Dr. Luis Manuel Orozco Castellanos asesor del proyecto por brindarme la oportunidad. A DAIP la convocatoria Veranos UG 2016 por el apoyo otorgado.

REFERENCIAS

- [1] Santa C., López B., (2013). Materiales poliméricos en nanomedicina: transporte y liberación controlada de fármacos. Revista académica Colombiana, volumen XXXVII, Número (142), pp. 116-117.
- [2] Ramos D., Gómez M., Fernández D., Núñez L., (2007). Micro esferas biodegradables de liberación controlada para administración parenteral. (Cuba).
- [3] Expósito R. (2010). Tesis: Quitosanto, un biopolímero con aplicaciones en sistemas de liberación controlada de fármacos. (Madrid). Universidad Complutense de Madrid. Madrid España, pp. 17-18.
- [4] López T., Ortiz E., Álvarez M., López R. Liberación controlada de fármacos/ Laboratorio de Nanotecnología/ Universidad Autónoma Metropolitana/ Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. <http://documents.mx/documents/laboratorio-de-nanotecnologia.html#> (Consulta: 17 Julio 2016)
- [5] Bempong D. Monografía tableta de hidrocortisona. U.S Pharmacopeia. http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m38180.html (Consulta: lunes 4 Julio 2016)
- [6] (2014) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Tomo I, pp. 413 MGA 0521.