

ELABORACIÓN DE UN DISPOSITIVO PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE LA COMBINACIÓN DE ANALGÉSICOS

Muñoz Martínez Gloria Sarahí (1), Zapata Morales Juan Ramón (2), Orozco Castellanos Luis Manuel (3), Nambo Arcos Mónica Esther (4), Mendoza Macías Claudia Leticia (5), Alba Betancourt Clara (6)

1 [Licenciatura Químico Farmacéutico Biólogo] | [sarah_i26@hotmail.com]

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

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

4 [Licenciatura Químico Farmacéutico Biólogo] | [m.e.nambo.arcos@gmail.com]

5 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [cl.mendoza@ugto.mx]

6 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [c.albabetancourt@ugto.mx]

Resumen

La aparición de nuevas enfermedades, así como la falta de tratamientos eficaces y menos tóxicos para enfermedades crónicas han impulsado el desarrollo de sistemas de transporte y liberación controlada de fármacos. En el presente trabajo, se desarrolló una matriz polimérica anfipática con la finalidad de elaborar pastillas con una concentración al 5.7% de ketorolaco y 14.3 % de tramadol en la misma formulación. Las pastillas fueron caracterizadas con base a su peso y sus dimensiones. Se realizó la validación del método analítico para cuantificar ketorolaco y tramadol, posteriormente se determinó la cinética de liberación in vitro de ambos fármacos en agua destilada a 37°C y 50 rpm durante 72 horas. Las pastillas presentaron una cinética de liberación final muy similar en ambos fármacos, llegando a un porcentaje de liberación de 53% de ketorolaco y 56% de tramadol, presentando características de liberación favorables para ser consideradas como formas farmacéuticas de liberación controlada de fármacos.

Abstract

The emergence of new diseases, as well as the lack of effective and less toxic treatments for chronic diseases have driven the development of transport systems and controlled release of drugs. In the present work, a polymeric matrix was developed with the purpose of elaborating tablets with a concentration of 5.7% of ketorolac and 14.3% of tramadol in the same formulation. The tablets were characterized based on their weight and dimensions. The validation of the analytical method to quantify ketorolac and tramadol was carried out, subsequently the kinetics of in vitro release of all the drugs in distilled water at 37 ° C and 50 rpm for 72 hours was determined. The tablets present a very similar final release kinetics in all cases, reaching a release percentage of 53% of ketorolac and 56% of tramadol, presenting favorable release characteristics to be considered as pharmaceutical forms of controlled release of drugs.

INTRODUCCIÓN

Liberación controlada de fármacos

Las formas farmacéuticas convencionales de administración de medicamentos (liberación inmediata) ofrecen un control limitado de la concentración del fármaco que llega a plasma, estos niveles pueden modularse mediante la incorporación de los principios activos a una matriz polimérica ofreciendo una eliminación o reducción de los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo, así como una mejor posología [1].

La aparición de nuevas enfermedades, así como la falta de tratamientos eficaces y menos tóxicos para enfermedades crónicas han impulsado el desarrollo de sistemas de transporte y liberación controlada de fármacos [2]. El concepto de liberación modificada hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a una sustancia química definida para modificar su interacción con el medio en el cual será utilizada, con el fin de controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción [3].

Dentro de las vías de administración de medicamentos, la vía oral sigue siendo la más utilizada por el ser humano, además los esfuerzos en investigar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada se enfocan en el tracto gastrointestinal [3]. Las formas farmacéuticas de liberación modificada son diseñadas de manera que se modifique la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo [4]. Por otro lado, las formas farmacéuticas de liberación controlada son sistemas diseñados para prolongar el efecto terapéutico o bien, disminuir los picos de concentración característicos de los sistemas convencionales. Un caso que merece especial mención en la actualidad son los comprimidos matriciales debido a la relevancia que están alcanzando en el mercado. Se trata de matrices lipídicas, hidrofílicas o de polímeros insolubles que permiten la difusión o liberación del principio activo de manera más uniforme y prolongada [5]

Ventajas y desventajas de las formas farmacéuticas de liberación modificada

Una de las principales ventajas que ofrecen a los pacientes las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM) es una mejor posología, sobre todo cuando gracias a las nuevas formulaciones, se puede pasar de tres tomas diarias a dos o a una [1].

Los sistemas de liberación prolongada pueden suponer mejoras en la farmacocinética del principio activo con aumento de la biodisponibilidad y un mejor perfil toxicológico, además puede ocurrir que la FFLM comparada con la convencional, permita un tratamiento más eficaz en determinados grupos de pacientes (niños, ancianos, pacientes con insuficiencia renal, etc.) [3]. Dentro de las principales debilidades son su limitada o escasa relevancia clínica en muchos casos y su mayor precio. Otros riesgos derivan de la escasez de información que se facilita sobre la manipulación del medicamento y sus consecuencias sobre la correcta administración. [3]

En el presente trabajo se realizó el diseño de una forma farmacéutica sólida matricial polimérica para la liberación controlada de fármacos (ketorolaco/tramadol).

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Matriz polimérica anfipática, Acetona grado A.C.S. (Golden Bell), Metanol grado reactivo (Golden Bell), Tramadol 99% (Sigma Aldrich), Ketorolaco (Sigma Aldrich), Agua destilada.

Metodología

Elaboración de las pastillas poliméricas

La matriz polimérica se mezcló en solución acetona/metanol (1:1) con 5.7% de ketorolaco y 14.3% de tramadol (m/m) en un tubo Schlenk, posteriormente se secó a vacío bajo flujo de nitrógeno líquido. El polvo obtenido de este procedimiento se moldeó por fusión en un molde estandarizado. Para la elaboración de las pastillas control (sin principio activo) se moldeó el polímero por fusión directamente.

Dimensiones

Con la ayuda de un Vernier Digital se determinó el diámetro y la altura de 8 pastillas.

Uniformidad de peso

Para determinar la homogeneidad de las pastillas poliméricas con los principios activos, se pesaron 8 pastillas en una balanza analítica de manera individual.

Validación del método analítico.

Se validó un método analítico para la cuantificación de ketorolaco y tramadol por espectrofotometría UV-Vis con detección a 322 nm y 270 nm respectivamente. Se evaluó linealidad y precisión. Los parámetros de validación del método analítico se realizaron conforme a la norma oficial mexicana NOM – 177 – SSA1 -2013.

Curva de calibración

Para la curva de calibración, se pesaron 2 mg de cada principio activo y se transfirieron a un matraz aforado de 10 mL para su disolución con agua destilada. Posteriormente se tomaron alícuotas de 25, 125, 250, 375, 500 y 700 μ L de la solución de ketorolaco y 375, 625, 875, 1125, 1500 y 1750 μ L de la solución de tramadol. Cada una de las alícuotas anteriores se aforaron a un volumen final de 5 mL con agua destilada. Las alícuotas fueron leídas en un espectrofotómetro Thermo Scientific Evolution Array UV-Visible en una celda de cuarzo de 1 cm de ancho a la longitud de onda máxima para cada fármaco, utilizando como blanco agua destilada.

Ecuación obtenida de la curva de concentración de ketorolaco a 322 nm: $y = 0.0607x + 0.0129$

Ecuación obtenida de la curva de concentración de tramadol a 270 nm: $y = 0.0121x - 0.0528$

Perfil de disolución

Para determinar la cinética de liberación de los fármacos, se depositaron 6 pastillas con los principios activos y su respectivo control en un disolutor SOTAX AT-7 SMART (aparato 2) ajustado a 37°C, 50 rpm y 400 mL de agua destilada. Se tomaron muestras de 4 mL de cada vaso a diferentes tiempos durante un periodo de 72 horas, el volumen de muestra tomado se repuso inmediatamente con 4 mL de medio nuevo (agua destilada). Posteriormente se determinó la absorbancia de cada muestra a 322 y 270 nm y con base en la ecuación obtenida de la curva de calibración de cada fármaco se determinó la concentración de éstos en las muestras

con lo que se calculó el porcentaje liberado de ambos fármacos, estos datos se plasmaron en una gráfica tiempo (horas) vs porcentaje liberado de fármaco (promedio).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

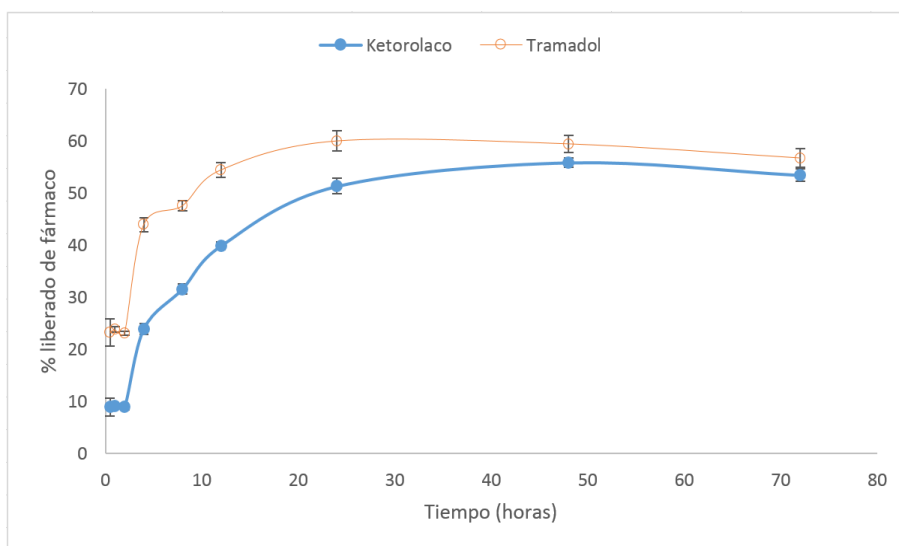
Las pastillas obtenidas por fusión a partir de la matriz polimérica se caracterizaron en cuanto a peso, diámetro y altura, obteniendo en promedio una uniformidad de peso de $0.175625 \pm 5\%$, diámetro de $0.786 \pm 5\%$ y altura de $0.33075 \pm 5\%$. Se calculó la desviación estándar siendo 0.004, 0.005 y 0.009 respectivamente, con la cual se observa que los datos se encuentran muy poco dispersos con respecto a la media.

En lo que respecta a la validación del método analítico para cuantificar ketorolaco y tramadol, el coeficiente de correlación de las curvas de calibración de 0.9997 (ketorolaco) y 0.999 (tramadol). El CV para la precisión del método se encuentra en su mayoría por debajo del 2 %.

En la tabla 1 se muestra el promedio del porcentaje de liberación de ketorolaco y tramadol a los diferentes tiempos de muestreo con un máximo de 72 horas. Se observa que la cinética de liberación (Gráfica 1) presenta dos fases, una liberación rápida de los fármacos y una liberación lenta que inicia aproximadamente a las 8 horas de iniciado el estudio. Se observa que el tramadol presenta una velocidad de liberación mayor en las primeras 24 horas con respecto al ketorolaco, sin embargo, esta diferencia es mínima a las 48 y 72 horas alcanzando un porcentaje de liberación al final del estudio de 53% de ketorolaco y 56% de tramadol.

Tabla 1: Promedio del porcentaje liberado de ketorolaco y tramadol

Tiempo (horas)	% ketorolaco	% tramadol
0.5	8.93	23.20
1	9.08	23.79
2	8.94	23.07
4	23.94	43.90
8	31.56	47.49
12	39.83	54.37
24	51.27	59.91
48	55.81	59.35
72	53.40	56.65



Gráfica 1: Porcentaje promedio de ketorolaco y tramadol liberado a partir de pastillas poliméricas en agua destilada

CONCLUSIONES

El método analítico validado para la cuantificación de ketorolaco y tramadol fue lineal y preciso en las concentraciones utilizadas.

Las pastillas presentan una liberación modificada, al liberar menos del 80% del contenido de los principios activos en un periodo de 20 horas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Guanajuato por el apoyo otorgado (Convocatoria Institucional de Investigación Científica; 1070/2017).

Agradezco el apoyo otorgado por el Dr. Juan Ramón Zapata Morales asesor del proyecto, al Dr. Luis Manuel Orozco Castellanos del Departamento de Farmacia.

A la Dirección de Apoyo a la Investigación y al Posgrado (DAIP) de la Universidad de Guanajuato por la beca otorgada para la realizar la estancia del verano de Investigación.

Quiero agradecer el apoyo brindado por el personal de Laboratorio de Tecnología Farmacéutica: Ing. Víctor Rangel Picón.

REFERENCIAS

[1] Saéz V., Hernández E., López L. 2013. Liberación Controlada de Fármacos. Aplicaciones Biomédicas. Revista. Iberoamericana. De Polímeros. 4(42): 111-122.

[2] Santa C. F., López B. L., (2013). Materiales Poliméricos en nanomedicina: Transporte y liberación controlada de fármacos. Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 37(142), 115-124.

[3] Suñé J. Ma. Nuevas Aportaciones Galénicas a las formas de administración. Formación continuada para farmacéuticos de hospital, (28-65). Barcelona. Ediciones Ferrer Grupo.

[4] Martín I., (2005). Formas Farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros ¿Nos aportan algo en la práctica clínica? Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 13(1), 1-9.

[5] Paredero J. M. Nuevas Formas Farmacéuticas de liberación modificada: Revisión y Relevancia. Servicios de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara. 5-8. Recuperado de <http://sescam.castillalamancha.es> , fecha de consulta 26/06/2018.