

DISPOSITIVOS PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

Arellano Aguirre José (1), Orozco Castellanos Luis Manuel (2), Valtierra Diosdado Angela Cecilia (3), Zapata Morales Juan Ramón (4), Ramírez Morales Marco Antonio (5), Báez García José Eduardo (6), González García Gerardo (7), Trujillo Valdivia Alfonso (8), Rangel Picón Víctor Hugo (9), Ortiz Aldaco María Guadalupe (10)

¹ [Licenciatura Químico Farmacéutico Biólogo] | [j.arellanoaguirre@ugto.mx]

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

³ [Licenciatura Químico Farmacéutico Biólogo] | [angel_cecilio@hotmail.com]

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

⁵ [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [marco.ramirezmo@hotmail.com]

⁶ [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [jebaez@hotmail.com]

⁷ [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [gerardog@ugto.mx]

⁸ [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [trujillo@ugto.mx]

⁹ [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [picon_1@hotmail.com]

¹⁰ [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [aldaco.mgo@gmail.com]

Resumen

En el presente trabajo una misma matriz polimérica fue utilizada para elaborar tres lotes de tabletas que contuvieron una concentración al 10% de paracetamol, dexketoprofeno o ibuprofeno, respectivamente. Las tabletas fueron caracterizadas en base a su peso, diámetro, altura y cinética de liberación in vitro en agua destilada a 37°C y 50 rpm. Las tabletas presentaron cinéticas de liberación muy similares, llegando a un porcentaje de liberación cercano al 36% para paracetamol y dexketoprofeno, y 26% para el ibuprofeno a las 24 horas de estudio, presentando características de liberación con potencial uso como sistemas de liberación modificada de fármacos.

Abstract

In this work the same polymer matrix was used to produce three batches of tablets they contained a 10% concentration of paracetamol, ibuprofen or dexketoprofen, respectively. The tablets were characterized on the basis of their weight, diameter, height and release kinetics in vitro in distilled water at 37 ° C at 50 rpm. The tablets showed very similar release kinetics, reaching a release rate close to 36% for paracetamol and dexketoprofen, and 26% for ibuprofen at 24 hours of study, presenting release characteristics with potential use as modified release systems of Drugs.

INTRODUCCIÓN

La liberación modificada de fármacos representa una de las áreas con mayor avance tecnológico y científico, en la cual los químicos contribuyen al cuidado de la salud humana, ofreciendo numerosas ventajas comparadas con las formas de dosificación convencionales entre las que se incluyen aumento de la eficacia, reducción de la toxicidad y un aumento en la aceptación y confianza del paciente. La introducción clínica del primer sistema de liberación controlada ocurrió hace menos de 35 años. Todos los sistemas de liberación modificada tienen el objetivo de incrementar la efectividad de la terapia farmacológica. Dicho incremento se manifiesta en el uso de una menor cantidad de dosificaciones o durante un tratamiento o eliminando formas especializadas de administración (inyecciones) [1].

Existen muchas desventajas asociadas al empleo de determinados fármacos, como son los anticancerígenos. Éstos se distribuyen en el organismo según sus propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad, coeficiente de partición y pKa. En consecuencia, los fármacos pueden alcanzar gran variedad de sitios en los cuales pueden encontrarse fuera de su intervalo terapéutico, en niveles subterapéuticos y que sean inefectivos, o que su acción sea tóxica, y, por tanto, con efectos secundarios negativos [1].

Los sistemas avanzados de liberación modificada ofrecen un grado significativo de libertad en la elección del lugar de aplicación. Mientras que muchas formulaciones tradicionales suelen ser inyectadas o ingeridas, los sistemas poliméricos de liberación modificada pueden ser localizados virtualmente en cualquier cavidad corporal, de modo que estos soportes de fármacos pueden situarse en el organismo, o cerca de la zona enferma, pueden ser implantados, o pueden ser adheridos externamente a la piel, funcionando como reservorios de liberación y permitiendo el uso de rutas de administración alternas. Se ha investigado la administración sistémica de medicamentos a través de las membranas nasales (ruta nasal), de las membranas mucosas de la boca (ruta oral), del ojo (ruta oftálmica), de la piel (ruta transdérmica), entre otras [2].

La resistencia de polímeros sintéticos a la degradación por sistemas biológicos viene generando problemas en algunas áreas de aplicación por un período de tiempo limitado antes de convertirse en desechos, como sucede en cirugía, farmacología, agricultura, etc. En estos casos el tiempo de resistencia a la degradación de los polímeros es menos aceptable [3].

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 [4].

Uno de los objetivos de la industria farmacéutica en los últimos años consiste en el diseño y desarrollo de sistemas que liberen selectivamente al principio activo a nivel del órgano dañado, sin producir alteraciones en otros tejidos [5].

Los nuevos sistemas de transporte y liberación de fármacos desarrollados permiten controlar la absorción, las concentraciones plasmáticas, el metabolismo, la distribución tisular, así como la captación celular de agentes farmacológicamente activos [5].

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Ibuprofeno, Paracetamol, Dexketoprofeno donados por el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Guanajuato. Matriz polimérica Acetato de Bismuto L-Lactida, 1-Octanol (Relación: L-LA/Acetato=20/1, L-LA/1-Octanol=10/1) donado por el Laboratorio de Polímeros de la Universidad de Guanajuato. Agua desionizada, Alcohol Etílico Absoluto (CTR) Lote:71163.

Metodología

Preparación de la tableta polimérica

Para elaborar las tabletas poliméricas se mezcló directamente cada uno de los principios activos a estudiar a una concentración de 10% (m/m) (Paracetamol, Dexketoprofeno e Ibuprofeno) por la técnica convencional de mezclado con 495 mg del polímero y a continuación se comprimió en la tableteadora automática C&C600 SINGE PUNCH TABLET PRESS para obtener comprimidos de 550 mg aproximadamente. Para preparar el blanco (tableta sin fármaco), se pesaron 550 mg de polímero y se comprimió en la tableteadora.

Curva de calibración

Se pesaron 2 mg de cada principio activo y se pasaron a un matraz de 10 mL para su disolución con agua destilada para el paracetamol y dexketoprofeno. Para disolución de ibuprofeno se utilizó etanol. Posteriormente se tomaron alícuotas de 62.5, 125, 250, 500, 625 μ L de las soluciones. Cada una de éstas alícuotas se le agregó agua destilada (paracetamol y dexketoprofeno) y etanol (ibuprofeno) para completar 5 mL como volumen final. 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 y utilizando como blanco la solución de la tableta control del perfil de disolución.

Ecuación obtenida de la curva de concentración de paracetamol a 243 nm: $y=0.0606x + 0.0031$

Ecuación obtenida de la curva de concentración de dexketoprofeno a 255 nm: $y=0.0443x + 0.011$

Ecuación obtenida de la curva de concentración de ibuprofeno a 222 nm: $y=0.0407x - 0.007$

Perfil de disolución

Para determinar la cinética de liberación de los fármacos y el control, se depositaron en un disolutor SOTAX AT-7 SMART (aparato 2 paletas) ajustado a 37°C, 50 rpm y 400 mL de agua destilada. Se tomaron muestras de 3 mL a diferentes tiempos por un periodo de 24 horas de cada fármaco, el volumen de muestra tomada se repuso inmediatamente con 3 mL de medio nuevo. Posteriormente se determinó la absorbancia de

cada muestra y con base a la curva de calibración se determinó la concentración en cada muestra y por último se calculó el porcentaje liberado de principio activo; se graficó el tiempo (horas) vs porcentaje liberado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las tabletas obtenidas fueron caracterizadas en cuanto a peso, diámetro y altura, dichos parámetros de calidad que se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Parámetros de uniformidad de peso (mg), Dimensiones (alto y ancho); de las cuatro tabletas moldeadas por compresión.

Matriz polimérica		Paracetamol	Ibuprofeno	Dexketoprofeno	Control
Uniformidad de peso (mg)		544	540	543	555
Dimensiones (cm)	Diámetro	1.15	1.15	1.13	1.13
	Altura	0.64	0.60	0.63	0.64

En la Tabla 2 se muestran los porcentajes de liberación para los 3 fármacos a diferentes tiempos y un tiempo máximo de 24 horas. Las tabletas de paracetamol y dexketoprofeno presentaron una cinética de liberación muy semejante durante todo el tiempo de estudio y llegando a un máximo de liberación aproximado al 35% para ambos fármacos, mientras que para ibuprofeno sólo se pudo detectar hasta las 24 horas siendo un porcentaje liberado cercano al 26%. En la Imagen 1 se observan las cinéticas de liberación para los tres fármacos, donde puede apreciarse que la tableta con dexketoprofeno presenta una velocidad de liberación mayor con respecto a paracetamol hasta un tiempo de 8 horas de iniciado el estudio, pero a las 24 horas prácticamente han alcanzado el mismo porcentaje de liberación (35%). La tableta de ibuprofeno presenta una velocidad menor para todo el periodo del estudio con respecto a los otros dos fármacos, siendo detectable hasta las 24 horas con un máximo de 26%.

Tabla 2: Porcentaje liberado de principio activo 10% (m/m).

Tiempo (h)	(%) Paracetamol	(%)Dexketoprofeno	(%)Ibuprofeno
0.5	13.13	22.58	0
1	11.57	22.6	0
2	12.27	22.37	0
4	16.02	25.7	0
8	20.13	27.16	0
24	34.78	35.53	26.33

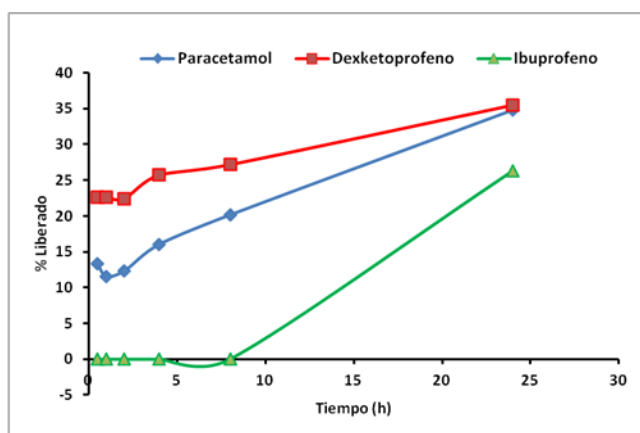


IMAGEN 1: Resultado del porcentaje de fármaco liberado a partir de las tabletas poliméricas al 10% (m/m) en agua destilada.

CONCLUSIONES

Dado que los tres fármacos en estudio presentaron una liberación menor al 80% a las 24 horas de estudio, se concluye que son formas farmacéuticas de liberación modificada según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos [6]. Lo que les confiere propiedades con potencial uso en liberación controlada de fármacos.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo otorgado al Dr. Luis Manuel Orozco Castellanos asesor del proyecto por brindarme la oportunidad, al Dr. Juan Ramón Zapata Morales, al Dr. Marco Antonio Ramírez Morales, al Ing. Víctor Hugo Rangel Picón; del

Departamento de Farmacia y al Dr. Gerardo González García del Departamento de Química. A la Dirección de Apoyo a la Investigación (DAIP) y a Veranos UG 2017 por la oportunidad de desarrollar este trabajo y el financiamiento otorgado.

REFERENCIAS

- [1] Kathryn E. Uhrich, S.M.C., Robert S. Langer, Kevin M. Shakesheff, Polymeric Systems for Controlled Drug Release. *Chem. Rev.*, 1999. 99: p. 3181-3198.
- [2] Virginia Sáez, E.H., Leyre Pérez, LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS. APLICACIONES BIOMÉDICAS. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 2003. 4(2): p. 111-122.
- [3] Vert, M., Aliphatic Polyesters: Great Degradable Polymers That Cannot Do Everithing. *Biomacromolecules*, 2005. 6: p. 538-546.
- [4] Puisieux, F. Les liposomes: *Ann pharma Farm.*, 41(1),3-13(1983).
- [5] Juliano, R. L. *Drug Delivery Systems* Oxford University Press. New York Pág. 3 (1980)
- [6] Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaria de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Quinta Edición. México.