

Liberación modificada de fármacos a partir de matrices poliméricas biodegradables

Modified drug release from biodegradable polymeric matrix

Herrera Gallardo Javier^{1,1}, Guerrero Monroy Fridha^{1,2}, Briseño Quiroz Romina Teresita^{1,3}, Castro Rivera Sarai^{1,4}, Rangel Delgado Axel^{1,5}, Castañeda Alva Alondra^{1,6}, Orozco Castellanos Luis Manuel^{1,7}.

¹Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.

j.herreragallardo@ugto.mx¹, f.guerreromonroy@ugto.mx², rt.brisenoquiroz@ugto.mx³, s.castrorivera@ugto.mx⁴, a.rangeldelgado@ugto.mx⁵, a.castanedaalva@ugto.mx⁶, orozcoz@ugto.mx⁷.

Resumen

Se prepararon 6 lotes de comprimidos con forma de cilindro plano mediante mezclado directo, de los cuales ECLI01, ECLX02, ECLPECI03 fueron cargados con ibuprofeno al 10% (m/m), y PCL1, PECLX2 y PECLPEC3 fueron preparados como placebos para utilizarse como blancos con el fin de realizar pruebas de cinética de liberación. Las mezclas obtenidas se comprimieron por medio de una tableteadora excéntrica para formar tabletas de 50 mg aproximadamente. Las tabletas obtenidas se caracterizaron en cuanto a medidas geométricas, variación de peso, friabilidad, grado hinchamiento y cinética de liberación. Las medidas geométricas fueron de 5.7 mm de diámetro y 1.6 mm de altura, mientras que los pesos de las tabletas obtenidas fueron de entre 50 y 70 mg. Todos los lotes de tabletas obtenidas presentaron una pérdida de peso inferior al 1% en la prueba de friabilidad, excepto la formulación ECLPECI03, el cual presentó una pérdida del 2.4 %. La prueba de hinchamiento demostró que las tabletas obtenidas presentan un porcentaje de hinchamiento mínimo, siendo de 1.2 % para el lote ECLI01. Para los demás lotes no fue posible determinar el grado de hinchamiento, ya que a medida que pasaba el tiempo presentaron pérdida de peso, esto debido a desintegración parcial de las tabletas. Las cinéticas de liberación de ibuprofeno (37°C, 50 rpm y pH 7.2), presentaron porcentajes de 12 %, 16% y 21 %, para ECLI01, ECLX02 y ECLPECI03, respectivamente, a las 3 horas de iniciada la prueba. Los lotes ECLI01 y ECLPECI03 se estudiaron hasta las 24 hrs., presentado porcentajes de 33% y 39% de liberación de ibuprofeno respectivamente, a las mismas condiciones de estudio. Para el lote ECLX02 ya no se continuó el estudio de liberación, porque presentó desintegración de los comprimidos.

Palabras clave: liberación prolongada; ibuprofeno; comprimido, polímero, formulación.

Introducción

En términos actuales un fármaco ya no solo se caracteriza solamente por su acción en el organismo o farmacodinamia, sino también por su efecto que ejerce sobre este mismo, a través de procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación. Es por ello que la formulación de nuevos sistemas de liberación de fármacos se plantea para permitir su administración en una cantidad conocida y controlada (dosis terapéutica), por la vía más adecuada, de manera estable, segura y eficaz. Los mecanismos de eliminación inmediata están diseñados para la disolución y absorción rápida dentro del organismo permitiendo al principio activo alcanzar su concentración terapéutica en el torrente sanguíneo lo más pronto posible. Las formas farmacéuticas de liberación modificada son formulaciones en las que la velocidad y/o el sitio de liberación del fármaco difiere de la forma de liberación inmediata administrada por la misma vía¹.

Una forma farmacéutica de liberación prolongada está formulada para lograr que el ingrediente activo se encuentre biodisponible en un periodo de tiempo mayor después de su administración. La racionalidad en el desarrollo de formulaciones de liberación prolongada se basa en la necesidad clínica de mejorar el apego del

¹ Suñe, N.J. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Grupo Ferrer (España); 2012.

paciente a un tratamiento específico, mantener un efecto clínico del medicamento por más tiempo, reducir la frecuencia de administración, disminuir los eventos adversos y evitar las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas que se producen con la administración tradicional en varias dosis². Los sistemas de liberación prolongada utilizan dosis repetidas e intermitentes de un fármaco desde una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola forma farmacéutica. El objetivo ideal de estos sistemas consiste en suministrar el principio activo en el sitio deseado a una velocidad acorde a las necesidades del organismo, como un sistema autorregulable basado en un control de retroalimentación.

En el presente trabajo se realizaron las tres formulaciones para la liberación prolongada de Ibuprofeno con el uso de goma xantana, PEC y PCL. El ibuprofeno es uno de los fármacos antiinflamatorio no esteroideo más empleado para el tratamiento de la inflamación, la fiebre y el dolor leve a moderado, debido a su uso común y amplio índice de terapéutico los medicamentos que contienen este principio activo no necesitan receta médica para su comercialización. De acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) el ibuprofeno es un fármaco de Clase 2 por lo que pertenece a aquellos fármacos que presentan baja solubilidad y alta permeabilidad³. La absorción de esta clase de compuestos está limitada por la velocidad de disolución y tanto los excipientes como el proceso de manufactura juegan un papel importante en este proceso ya que deben permitir la liberación completa y oportuna del fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene.

La goma Xantana es un heteropolisacárido de calcio, sodio o potasio, soluble en agua y de un alto peso molecular que se obtiene de la fermentación aeróbica de un carbohidrato con *Xanthomonas campestris*. La goma xantana se ha utilizado en combinación con otros polímeros para aumentar la viscosidad de las soluciones siendo un componente popular en los medicamentos microencapsulados, desempeñando un rol importante en el control de la liberación prolongada de medicamentos⁴. El poli(ϵ -caprolactona) (PCL) es un polímero hidrófobo y biodegradable que ha encontrado un amplio uso en aplicaciones biomédicas. El PCL muestra un alto grado de permeabilidad hacia fármacos de bajo peso molecular (< 400 da), y esta propiedad lo hizo atractivo para la fabricación de sistemas de administración de fármacos a largo plazo y de difusión controlada⁵.

Materiales y métodos

Materiales

Matriz polimerica hidrofobica (PCL- α (OH)- ω (éster bencílico)), Ibuprofeno grado U.S.P., Polietilenglicol 3,350 (Sigma), Goma Xantana grado U.S.P., Agua destilada, Solución amortiguadora de fosfatos pH: 7.2 (PBS).

Metodología

Elaboración de comprimidos poliméricos

Se prepararon 3 formulaciones y sus respectivos placebos mediante mezcla directa, como se indica en la tabla 1.

Tabla 1. Formulaciones

Clave de formulación	Componente A (%)	Componente B	Fármaco
----------------------	------------------	--------------	---------

² Consejo de Salubridad General. (2016). Guía De Estudios De Bioequivalencia De Medicamentos Sólidos Orales De Liberación Modificada.

³ Medina López, José Raúl, García Lugo, Carlos Abner, Hurtado y de la Peña, Marcela, & Domínguez-Ramírez, Adriana Miriam. (2015). Estudio de liberación in vitro de ibuprofeno en grageas: influencia de la dosis y el aparato de disolución. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas.

⁴ Llamas-Moreno JF, Baiza-Durán LM, Saucedo-Rodríguez LR, Alaniz-De la O JF. Efficacy and safety of chondroitin sulfate/xanthan gum versus polyethylene glycol/propylene glycol/hydroxypropyl guar in patients with dry eye.

⁵ Orozco L, Fernández A., Martínez A. (2009). Degradación hidrolítica de poli(ϵ -caprolactona) con diferentes grupos terminales y poli(ϵ -caprolactona-co- γ -butirolactona): caracterización y cinética de liberación de hidrocortisona.

ECLI01	PCL- α (OH)- ω (éster bencílico) 90%	-	Ibuprofeno 10%
ECLXI02	PCL- α (OH)- ω (éster bencílico) 70%	Goma xantana 20%	Ibuprofeno 10%
ECLPECI03	PCL- α (OH)- ω (éster bencílico) 70%	PEC 20%	Ibuprofeno 10%
PECL1	PCL- α (OH)- ω (éster bencílico) 100%	-	-
PECLX2	PCL- α (OH)- ω (éster bencílico) 75%	Goma xantana 25%	-
PECLPEC3	PCL- α (OH)- ω (éster bencílico) 75%	PEC 25%	-

Curva de calibración

Para elaborar la curva de calibración se pesaron 30 mg de ibuprofeno y se adicionaron a un matraz aforado de 200 ml para disolver con una solución de fosfatos 7.2 (PBS). Se tomaron xxx ml de esta solución madre para aforar a 1.0 L con más PBS. Posteriormente se tomaron alícuotas de 1, 2, 4, 6 y 8 ml de solución y se aforaron a 10 ml con PBS. Dichas alícuotas fueron leídas en un espectrofotómetro Thermo Scientific Evolution Array UV-Visible a 254 nm en una celda de cuarzo de 1 cm utilizando como blanco PBS. Esto se realizó por triplicado. La ecuación y gráfica obtenida tomando en cuenta los datos de las tres repeticiones se muestran en la figura 1.

Prueba de friabilidad

Se empleó un equipo de friabilidad de tipo tambor con un motor que genera movimiento de rotación horizontal. Sobre su eje se posiciona un tambor de friabilidad, el cual está hecho de metacrilato transparente y que en su interior contiene deflectores. Previo al ensayo, se pesaron 10 comprimidos y luego fueron insertados en el tambor de friabilidad, el cual girará y dejará caer las tabletas por los deflectores a una velocidad de 24 rpm durante un tiempo de 5 minutos, con un movimiento de rodadura y caída. Una vez terminado el ensayo, los comprimidos se vuelven a pesar y se inspeccionarán en busca de tabletas rotas o astilladas.

Uniformidad de peso

Se pesaron todos los comprimidos elaborados en una balanza analítica Sartorius TE214S (210 g x 0.1 g) y solo se tomaron en cuenta para el experimento solo aquellas que estuvieran en un rango de 50 a 70 mg.

Dimensiones

Con ayuda de un Vernier Digital se midieron las dos alturas de los comprimidos, la altura periférica y la altura central.

Perfil de disolución

Para la determinación de la cinética de los comprimidos, se colocaron tres de cada lote con su respectivo placebo en los vasos del disolutor sotax T7smart. En cada vaso se agregaron 200 ml de PBS y se ajustó a una temperatura de 37°C. Se tomaron muestras de 3 ml durante un tiempo de 24 horas para los lotes ECLI01 y ECLPECI03, mientras que para el lote ECLXI02 se muestreo durante 3 horas. Finalmente se determinó la absorbancia de cada muestra a 224 nm para calcular el porcentaje de fármaco liberado. Estos datos se plasmaron en una gráfica tiempo vs %liberado (figura 2).

Resultados y discusión

Curva de calibración

Se obtuvo la siguiente curva de calibración (figura 1) la cual nos indica que nuestro equipo cuenta con la sensibilidad para cuantificar pequeñas cantidades de nuestro analito que en este caso es el ibuprofeno.

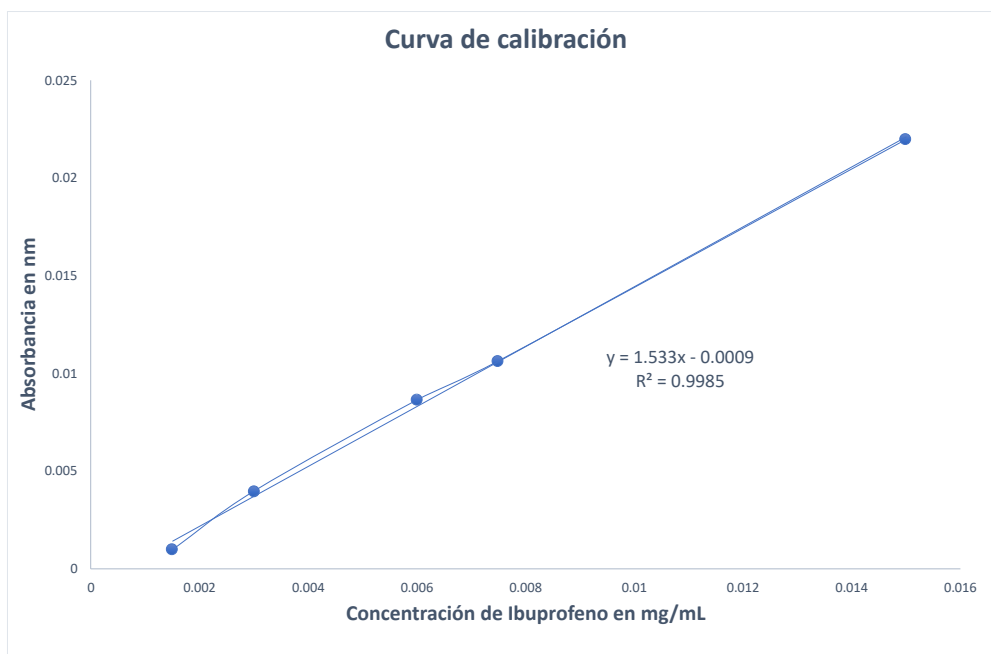


Figura 1 Curva de calibración de absorbancia y concentración de ibuprofeno

Prueba de friabilidad

Se obtuvieron los siguientes índices de friabilidad de los lotes ECLI01, ECLXI02 Y ECLPECI03 con sus respectivos placebos (PECL1, PECLX2, PECLPEC3).

Tabla 2. Índice de friabilidad

Lote	Peso inicial	Peso final	Diferencia	%
ECLI01	0.6079	0.6049	0.003	0.49350222
PECL1	0.6002	0.5964	0.0038	0.63312229
ECLXI02	0.6325	0.6284	0.0041	0.64822134
PECLX2	0.5959	0.5900	0.0059	0.99009901
ECLPECI03	0.5971	0.5825	0.0146	2.44515157
PECLPEC3	0.5727	0.5672	0.0055	0.96036319

En base a los índices obtenidos se puede diferir que nuestras formulaciones pierden menos del 1% de su masa tras sufrir movimientos de rodadura y caída, a excepción de nuestro lote ECLPECI03 que su pérdida fue del 2% esto se podría deber a algún problema en el proceso de compresión.

Uniformidad de peso

Tras realizar la medición de pesos y sacar promedio de nuestros 6 lotes se obtuvieron los siguientes resultados plasmados en la tabla 3 en los cuales se observa que la variación de pesos no fue demasiada debido a que la desviación no supera las 10 unidades y sus promedios entran del rango esperado de 50 a 70 mg.

Tabla 3. Uniformidad de peso

Lote	ECLI01	PECL1	ECLXI02	PECLX12	ECLPECI03	PECLPEC3
Promedio (g)	58.823529	61.2142 86	65	61.8571 43	59.066667	57
Desviación (g)	4.990432	7.26613 4	9.62140 47	6.23707 45	8.0308927	9.0711474

Dimensiones

Al realizar la medición y promediar las alturas de nuestros 6 lotes se obtuvieron los resultados plasmados en la tabla x en la cual se observa que la variación no fue mucha ya que la desviación no supera la unidad lo cual nos puede indicar que hay una buena uniformidad en las alturas de nuestras tabletas.

Tabla 4. Alturas

	ECLI01		PECL1		ECLXI02		PECLX2		ECLPECI03		PECLPEC3	
	Altura 1	Altura 2	Altura 1	Altura 2	Altura 1	Altura 2	Altura 1	Altura 2	Altura 1	Altura 2	Altura 1	Altura 2
PROMEDIO	2.4075	1.5825	2.37888	1.76444	2.44888	1.90444	2.305	1.566	2.37875	1.62625	2.30875	1.59375
DESVIACIÓN	0.10287	0.14007	0.30666	0.23454	0.33480	0.34088	0.17172	0.13807	0.30972	0.21954	0.36314	0.23192

Perfil de disolución

Tras realizar las pruebas de disolución se obtuvieron 3 diferentes graficas en las cuales se observa en la figura 2 de forma acumulativa el % de farmaco liberado a cierto tiempo bajo las condiciones antes mencionadas en las cuales podemos observar que todos los lotes liberaron menos del 80% del farmaco en un tiempo mayor a 30 minutos por lo cual se considera que las 3 formulaciones realizadas cumplen como formas farmaceuticas de liberación prolongada.

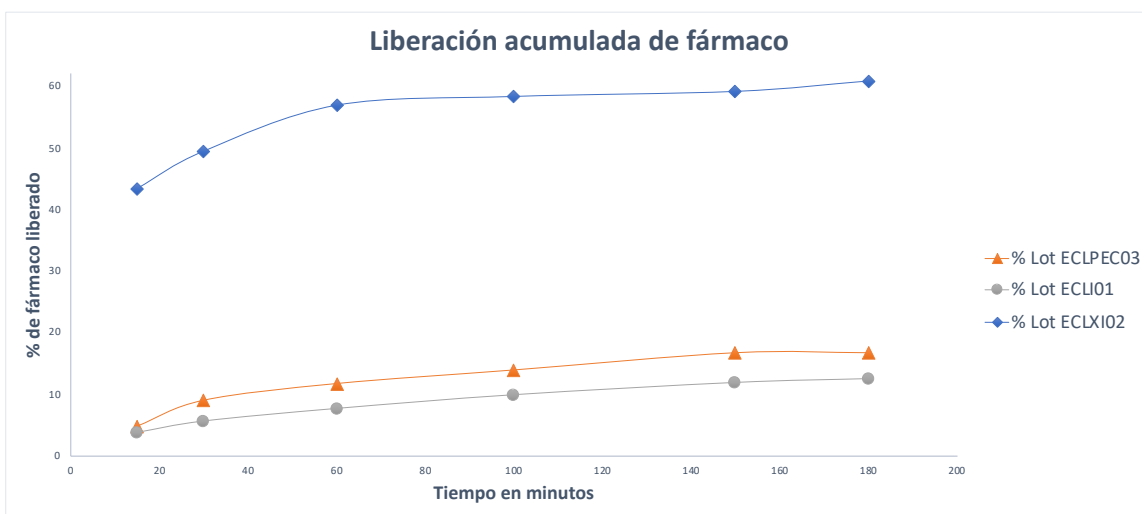


Figura 2 Liberación de fármacos en los lotes ECLI01, ECLXI02 y ECLPECO3 a un tiempo de 3 horas (180 minutos)

Para saber la cinética de liberación que sigue cada una de nuestras formulaciones se decidieron probar diversos modelos en los cuales se encontro que el mas adecuado para nuestros lotes fue el de difusión debido a que el valor de R^2 obtenido al realizar los calculos pertinentes es muy similar y cercano al reportado en la bibibliografa (tabla 5) nuestro segundo lote (ECLXI02) se ecuntra un poco distante al valor, lo cual nos indica el pico de liberación alto que tiene el farmaco debido a su fomulación.

Tabla 5. Modelo de disolución de todas las formulaciones

Lote	Orden cero	Primer orden	Modelo de mejor ajuste
	R^2	R^2	
ECLI01	0.941	0.9633	Primer orden
ECLXI02	0.7532	0.7835	Primer orden
ECLPECO3	0.8906	0.9259	Primer orden

Conclusión

Las tres formulaciones producidas y analizadas se consideran de liberación prolongada debido a que todas tuvieron una liberación menor al 80% de principio activo en los primeros 30 minutos de disolución. Las tres formulaciones cumplen la cinética de difusión o de primer orden.

El tipo de formulación empleado, con las materias primas y proporciones utilizadas, podrían ser de utilidad para principios activos de alta potencia, es decir, que se necesite de una pequeña cantidad para alcanzar su efecto terapéutico. Debido a que en las pruebas de disolución se obtuvo una liberación muy lenta y de muy poca cantidad de principio activo, este tendría que tener una alta potencia para poder alcanzar una concentración considerable que entre dentro del margen terapéutico y poder alcanzar el efecto terapéutico deseado.

Con base en los resultados y la información obtenidos del análisis de los diferentes datos, se considera que las formulaciones de liberación prolongada propuestas en esta investigación tienen potencial para continuar el estudio y consiguiente desarrollo de las formas farmacéuticas correspondientes.

Bibliografía/Referencias

- ¹ Suñe, N.J. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Grupo Ferrer (España); 2012.
- ² Consejo de Salubridad General. (2016). Guía De Estudios De Bioequivalencia De Medicamentos Sólidos Orales De Liberación Modificada.
- ³ Llamas-Moreno JF, Baiza-Durán LM, Saucedo-Rodríguez LR, Alaníz-De la O JF. Efficacy and safety of chondroitin sulfate/xanthan gum versus polyethylene glycol/propylene glycol/hydroxypropyl guar in patients with dry eye. Clin Ophthalmol. 2013;7:995-9. doi: 10.2147/OPTH.S46337. Epub 2013 May 29.
- ⁴ Medina López, José Raúl, García Lugo, Carlos Abner, Hurtado y de la Peña, Marcela, & Domínguez-Ramírez, Adriana Miriam. (2015). Estudio de liberación in vitro de ibuprofeno en grageas: influencia de la dosis y el aparato de disolución. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, 46(2), 24-32. Recuperado en 20 de julio de 2023, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952015000200024&lng=es&tlng=es.
- ⁵ Orozco L., Fernández A., Martínez A. (2009). Degradación hidrolítica de poli(ϵ -caprolactona) con diferentes grupos terminales y poli(ϵ -caprolactona-co- γ -butirolactona): caracterización y cinética de liberación de hidrocortisona. Wiley Online Library 22 430–436