

Comparación de la liberación de nitazoxanida a partir de tabletas elaboradas a base de mezclas poliméricas biodegradables contra un lote comercial

Comparison of nitazoxanide release from tablets made from biodegradable polymeric blends vs. a commercial batch

González Ramírez Jesús Alejandro^{1,1}, Herrera Hernández Andrea del Rocío^{1,2}, López Muñoz Nayely^{1,3}, Pizaña Chávez José Daniel^{1,4}, Ramírez Quintana Agustín Gamaliel^{1,5}, Zarco Álvarez Diana Paola^{1,6}, Orozco Castellanos Luis Manuel^{1,7}, Herrera Gallardo Javier^{1,8}

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

jagonzalezramirez@ugto.mx¹, adr.herrerahernandez@ugto.mx², n.lopezmunoz@ugto.mx³, jd.pizanachavez@ugto.mx⁴, ag.ramirezquintana@ugto.mx⁵, dp.zarcoalvarez@ugto.mx⁶, orozco@ugto.mx⁷, j.herreraqallardo@ugto.mx⁸, jagonzalezramirez@ugto.mx¹, adr.herrerahernandez@ugto.mx², n.lopezmunoz@ugto.mx³, jd.pizanachavez@ugto.mx⁴, ag.ramirezquintana@ugto.mx⁵, dp.zarcoalvarez@ugto.mx⁶, orozco@ugto.mx⁷, j.herreraqallardo@ugto.mx⁸

Resumen

Se prepararon 8 lotes de comprimidos con forma de cilindro plano mediante mezclado directo, de los cuales ECN01, ECESCN02, ECESFN03, ECESCN04, ECESFN05 fueron cargados con nitazoxanida al 10% (m/m) y PEC01, PEESCN02 y PEESFN03 fueron preparados como placebo para utilizarse como blancos en las pruebas de cinética de liberación. Las mezclas obtenidas se comprimieron por medio de una tableteadora excéntrica para formar tabletas de 60 ± 10 mg las cuales se pesaban y se descartaban las tabletas fuera de este rango. Los lotes fabricados en el laboratorio se sometieron a una caracterización de cinética de liberación junto con un lote comercial llamado Paramix para realizar una comparación. Las cinéticas de liberación de nitazoxanida (37° 100 rpm pH 9.0 ± 0.5) presentaron porcentajes de 11%, 11%, 2%, 16%, 13% y 34%, para ECN01, ECESCN02, ECESFN03, ECESCN04, ECESFN05 y el lote comercial, respectivamente a los 30 minutos de iniciada la prueba.

Palabras clave: nitazoxanida; cinética de liberación.

Introducción

En el presente trabajo se realizaron las tres formulaciones para realizar un estudio de cinética de liberación prolongada de Nitazoxanida con el uso de Polietilenglicol y Caprolactona. La nitazoxanida es un fármaco derivado de 5-nitrotiazol activo frente a un amplio espectro de infecciones parasitarias de amebiasis intestinal y extraintestinal siendo bien tolerado y produciendo menos efectos secundarios que el metronidazol, donde los pacientes han resuelto los síntomas asociados a esta parasitosis 7 días después del inicio de la terapia la cual tiene una duración de 3 días¹⁻². El polietilenglicol 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

¹ Raether W, Hanel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Ársitol Res.* 2003;90 Supp 1:S19-39

² Becerril Flores MA. Parasitología médica. 4ª edición. Ed. México, D.F.: McGraw-Hill; 2014.

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.

⁴ 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.

administración de fármacos a largo plazo y de difusión controlada³. El poli(ϵ -caprolactona) (PCL) es un polímero hidrófobo y biodegradable que ha encontrado un amplio uso en aplicaciones biomédicas⁴.

Materiales y métodos

Materiales

Matriz polimerica hidrofobica (PCL- α (OH)- ω (éster bencilico)), tabletas de nitazoxanida marca Paramix, Polietilenglicol de peso molecular 2,050 y 3,250 marca sigma-aldrich, Agua destilada, solución amortiguadora de borato pH 9.0 \pm 0.5.

Metodología

Elaboración de comprimidos poliméricos

Se prepararon 5 formulaciones y 3 placebos mediante mezcla directa, como se indica en la tabla 1.

Tabla 1. Formulaciones

| Clave de formulación | Componente A (%) | Componente B (%) | Farmaco (%) |
|----------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------|------------------|
| ECN01 | PCL- α (OH)- ω (éster bencilico) 90% | - | Nitazoxanida 10% |
| ECESCN02 | PCL- α (OH)- ω (éster bencilico) 70% | Polietilenglicol Mn2,050 20% | Nitazoxanida 10% |
| ECESFN03 | PCL- α (OH)- ω (éster bencilico) 70% | Polietilenglicol Mn3,350 20% | Nitazoxanida 10% |
| ECESCN04 | PCL- α (OH)- ω (éster bencilico) 60% | Polietilenglicol Mn2,050 30% | Nitazoxanida 10% |
| ECESFN05 | PCL- α (OH)- ω (éster bencilico) 60% | Polietilenglicol Mn3,350 30% | Nitazoxanida 10% |
| PEC01 | PCL- α (OH)- ω (éster bencilico) 100% | - | - |
| PECESCN02 | PCL- α (OH)- ω (éster bencilico) 75% | Polietilenglicol Mn2,050 25% | - |
| PECESFN03 | PCL- α (OH)- ω (éster bencilico) 75% | Polietilenglicol Mn3,350 25% | - |

Estas mezclas obtenidas se comprimieron por medio de una tableteadora excéntrica semiautomática, para formar tabletas de 60 \pm 10 mg.

Curva de calibración

Para elaborar la curva de calibración se pesaron 1 mg de nitazoxanida y se adicionaron a un matraz aforado de 1000 mL para disolver en una solución amortiguadora de borato pH 9.0. Se tomaron alícuotas de 0.5, 1, 2 y 4 mL de esta solución madre y se aforaron a 5 mL con la solución amortiguadora. Dichas alícuotas fueron leídas en un espectrofotómetro Lambda XLS UV-Vis a 342 nm en una celda de cuarzo de 1 cm utilizando la solución amortiguadora como blanco. Este procedimiento se realizó por triplicado. La ecuación y gráfica obtenidas tomando en cuenta los datos de las tres repeticiones se muestran en la figura 1.

Uniformidad de peso

Las tabletas obtenidas de cada lote preparado se pesaron en una balanza analítica Sartorius TE214S, de las cuales solo se tomaban en cuenta las que se peso se encontrara en un rango de 50 a 70 mg.

Perfil de disolución

Para determinar la cinetica de liberación de los comprimidos para cada lote se colocaron 3 comprimidos con principio activo y 1 placebo que funcionaria como blanco en los vasos de un disolutor sotax T7smart. Cada vaso contaba con 250 mL de solucion amortiguadora a 37 °C con paletas a 100 rpm. Se tomaron muestras de 3 mL a los tiempos de 15, 30 y 60 minutos para todos los lotes producidos en el laboratorio y para el lote comercial. Finalmente se determinó la absorbancia de las muestras a 342 nm para calcular el porcentaje de farmaco liberado. Los datos obtenidos se plasmaron en un la figura 2 que corresponde a una grafica tiempo vs % de farmaco liberado.

Resultados y discusión

Curva de calibración

En la figura 1 se observa la curva de calibración que se obtuvo, la cual nos indica que nuestro equipo cuenta con la sensibilidad para cuantificar pequeñas cantidades de nuestro analito que corresponde a la nitazoxanida.

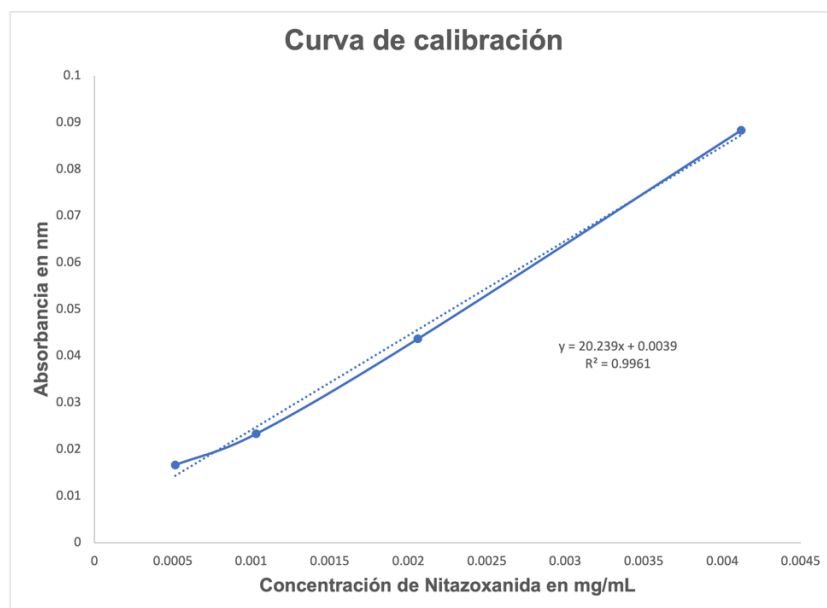


Figura 1. Curva de calibración de absorbancia contra concentración de nitazoxanida.

Uniformidad de peso

Tras la medición de pesos de nuestros 8 lotes (5 con principio activo y 3 placebos), se procedio a sacar el promedio y desviacion estandar la cual nos indica que las tabletas elaboradas se encuentran dentro del rango de peso ideal esto debido a que la desviación no supera las 10 unidades en ningún lote como se observa en al tabla 2.

Tabla 2. Uniformidad de peso

| Lote | ECN01 | ECESCN02 | ECESFN03 | ECESCN04 | ECESFN05 |
|-----------------|-------|----------|----------|----------|----------|
| Promedio (mg) | 56.5 | 66.8 | 65.2 | 69.4 | 66.6 |
| Desviación (mg) | 2.09 | 2.79 | 1.86 | 5.94 | 3.97 |

Perfil de disolución

Tras realizar las pruebas de disolución se obtuvieron 6 graficas diferentes, las cuales se observa en la figura 2, en las cuales se observa el % de fármaco liberado a ciertos tiempos bajo las condiciones antes mencionadas en las cuales podemos observar que los lotes producidos en el laboratorio liberaron menos del 80% del fármaco en un tiempo mayor a 30 minutos por lo cual se considera que las 5 formulaciones realizadas cumplen como formas farmacéuticas de liberación prolongada; observando el comportamiento del lote comercial se podría decir que cumple con dicha regla pero esto no puede ser concluyente para dicha formulación debido a las altas concentraciones del fármaco que esta contiene.

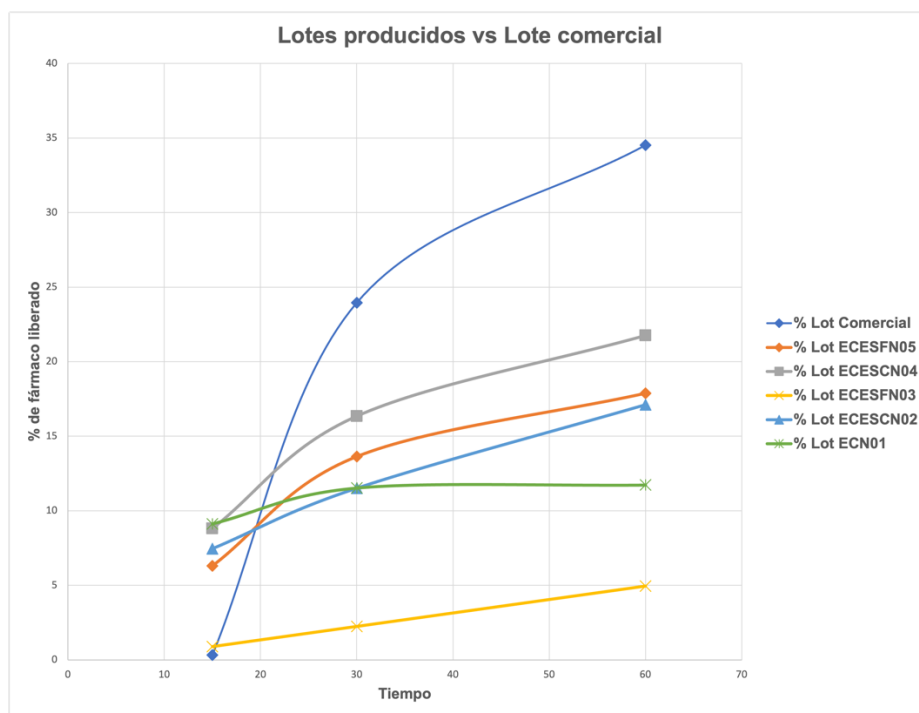


Figura 1. % de liberación de fármacos en los lotes producidos y del lote comercial en un tiempo de 30 minutos.

Conclusión

Las formulaciones producidas 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.

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.

Bibliografía/Referencias (APA)

1. Raether W, Hanel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Árasitol Res.* 2003;90 Supp 1:S19-39
2. Becerril Flores MA. *Parasitología médica.* 4ª edición. Ed. México, D.F.: McGraw-Hill; 2014.
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.
4. 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.