

MODULACIÓN DE VELOCIDAD DE LIBERACIÓN DE MOLÉCULAS ACTIVAS A PARTIR DE MATRICES DE USO FARMACÉUTICO

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

1 [Químico Farmacéutico Biólogo] | [angel_cec10@hotmail.com]

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

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

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

5 [Departamento de farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] [mzrj@hotmail.com], [marco.ramirezmo@hotmail.com], [aldaco.mgo@gmail.com], [gerardog@ugto.mx], [jebaez@hotmail.com], [trujillo@ugto.mx]

Resumen

Se prepararon tres lotes de matrices poliméricas de diferentes arquitecturas (Lotes A, B y C) con hidrocortisona al 1% (m/m). Se prepararon pastillas a partir de los lotes A y B, y tabletas a partir del lote C. Las cinéticas de liberación fueron determinadas in vitro en un disolutor con agua destilada a 50 rpm y 37 °C durante un periodo de 24 h. Las cinéticas de liberación de los tres lotes presentaron mucha semejanza durante todo el estudio, llegando a un máximo aproximado del 2% a 24 horas de iniciado el estudio. Debido que los tres lotes presentaron un porcentaje de liberación menor al 80% en un tiempo mayor a 30 minutos, las tabletas o pastillas obtenidas tienen características potenciales para uso como sistemas de liberación modificada de fármacos, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Abstract

Three batches of polymer matrices of different architecture (Lots A, B and C) were prepared with 1% hydrocortisone (m / m). Tablets were prepared from batches A and B and tablets from batch C. Release kinetics were determined in vitro in a distiller with distilled water at 50 rpm and 37 ° C over a period of 24 h. The release kinetics of the three batches presented much similarity throughout the study, reaching a maximum of approximately 2% to 24 hours after starting the study. Because the three batches had a release rate of less than 80% over a time greater than 30 minutes, the tablets or pastille obtained have potential characteristics for use as modified drug delivery systems, according to the United States Pharmacopeia.

Palabras Clave

Hidrocortisona; Liberación controlada de fármacos; Matrices Poliméricas.

INTRODUCCIÓN

El diseño y aplicación de sistemas de dosificación controlada de medicamentos y los sistemas de dirección localizada de la actividad de un determinado fármaco es actualmente uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación. La utilización de materiales poliméricos como soportes de fármacos para regular y dosificar su liberación en aplicaciones específicas es una perspectiva que ha adquirido gran interés. Los materiales poliméricos permiten liberar de forma controlada fármacos de bajo peso molecular y permiten una gran variedad de rutas de administración. Los niveles de fármaco en plasma se mantienen de forma continua en el intervalo terapéutico deseado, pudiendo disminuir así el número de dosis. Los fármacos que presentan "in vivo" unos tiempos pequeños de vida media pueden protegerse a la degradación. El aprovechamiento del fármaco es más eficaz y, por tanto, con un coste inferior. [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. [2]

La falta de capacidad de un fármaco para entrar en solución a veces es una limitación más importante a su tasa global de absorción que su capacidad de permear la mucosa intestinal. Para muchos fármacos que atraviesan la mucosa intestinal con facilidad, el inicio de los niveles de fármaco será dictado por el tiempo requerido para que la forma de dosificación libere su contenido y para que el fármaco se disuelva. [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]

En este trabajo se buscó la integración de hidrocortisona como fármaco modelo [5] en tres lotes de matrices poliméricas para determinar el efecto de la arquitectura de la matriz en la velocidad de liberación del fármaco.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Hidrocortisona 98% (Sigma-Aldrich Inc. St. Louis USA), cloroformo (J.T. Baker S.A. de C.V Xalostoc, México), agua destilada, Acetato de bismuto+ L-LA/cat 20/ 0,5 (matriz A), Subsalicilato de bismuto+ L-LA 20/1 (matriz B), policaprolactona. (matriz C), los tres polímeros donados por el grupo de trabajo del Dr. José Eduardo Báez G. del Departamento de Química, DCNE, UG.

Metodología

Solubilidad de las matrices y el principio activo

En un tubo Schlenk, cada una de los lotes (A, B y C), se mezclaron por separado en solución (cloroformo como solvente) con el 1% de hidrocortisona (m/m), posteriormente fueron secados al vacío. Posteriormente los tubos fueron colocados en un horno por 24 h a 60°C para evaporar restos de disolvente. Los polvos obtenidos de los lotes A y B fueron moldeados por compresión en una tableteadora monopunzon STOKES y el polvo del lote C se moldeó por fusión en un molde estandarizado.

Las tabletas control para cada lote se prepararon bajo el mismo proceso que los lotes muestra,

Curva de calibración

Se pesaron 0.025 g de hidrocortisona en 300 ml de agua destilada, se hizo una dilución 1:4. Posteriormente se tomaron alícuotas de 0.060, 150, 300, 600, 900 y 1200 μ l de esta solución. A cada una de estas alícuotas se les agrego agua destilada para completar 5 mL como volumen final. La curva fue determinada por espectrofotometría de UV-vis en un espectrofotómetro Thermo scientific evolution Array UV-visible con una celda

de cuarzo de 1 cm de ancho a una longitud de onda máxima de 248 nm.

Perfil de disolución

Para determinar la cinética de liberación del fármaco se utilizaron tabletas de la matriz A, tabletas de la matriz B y pastillas de la matriz C todas por triplicado con sus respectivos controles en un disolutor SOTAX AT-7 SMART (aparato 2 de paletas) ajustado a 37 °C y 50 rpm con 400 ml de agua destilada en cada vaso. Se tomaron muestras de 3 ml a diferentes tiempos y por periodo máximo de 24 h. El volumen tomado para las lecturas se repuso con 3mL de medio nuevo. Se determinaron las absorbancias de cada muestra y en base a la ecuación de la curva de calibración de hidrocortisona se pudo determinar la concentración de cada muestra en los tiempos establecidos y calcular el porcentaje de liberación de cada lote (tabla 1) graficando tiempo en horas (x) y el porcentaje de liberación de hidrocortisona (y).

Dimensiones

Se midieron la altura y diámetro de las tabletas y/o pastillas según el caso, de cada uno de los tres lotes con la ayuda de un Vernier,

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de altura y diámetro de las tabletas y/o pastillas según el caso, de cada uno de los tres lotes se muestran en la Tabla 1.

Los datos de porcentajes de liberación de hidrocortisona también son presentados en la Tabla 1.

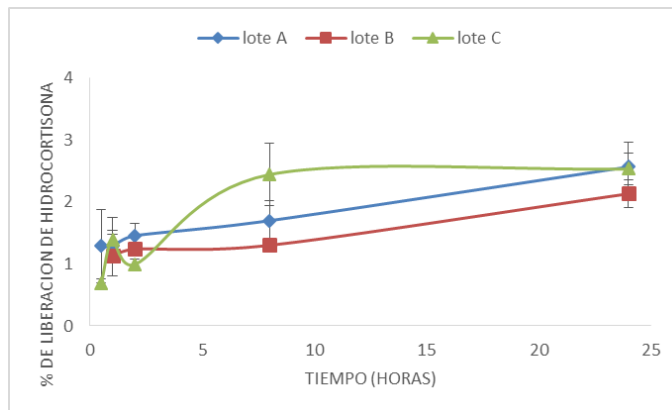
Polímeros biodegradables		Lote A	Lote B	Lote C
Porcentaje de liberación en horas	0,5	1,2	2,3	0,7
	1	1,3	1,1	1,4
	2	1,4	1,2	1,0
	8	1,7	1,3	2,4
	24	2,5	2,1	2,5
Promedio	Altura	0,38	0,4	0,3

Dimensiones (cm)	Diámetro	0,57	0,6	0,7
------------------	----------	------	-----	-----

Tabla 1: Dimensiones (altura y ancho), porcentaje de liberación de hidrocortisona en horas de los tres lotes, lote A (acetato bismuto), lote B (Subsalicilato de bismuto), lote C (Policaprolactona).

Perfil de disolución

En la gráfica 1 se muestra la cinética de liberación de hidrocortisona a partir de las tabletas y/o pastillas a diferentes tiempos. Se puede observar que las cinéticas de liberación para los tres lotes son muy semejantes durante todo el periodo de estudio, llegando a un máximo aproximado al 2% de liberación de la hidrocortisona contenida, a las 24 horas de iniciado el estudio.



Gráfica 1: Porcentaje de Hidrocortisona 1% liberado a partir de tabletas y pastillas matriciales en agua destilada.

CONCLUSIONES

Los tres lotes presentaron una cinética de liberación de hidrocortisona muy semejante durante todo el periodo de estudio, por lo que se puede concluir que la diferencia en la arquitectura de los lotes utilizados no tiene un efecto sustancial en la velocidad de liberación a estas condiciones.

También se puede concluir que las tabletas y/o pastillas obtenidas pastillas obtenidas tienen

características potenciales para su uso como sistemas de liberación modificada de fármacos, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, puesto que los tres lotes presentaron un porcentaje de liberación menor al 80% en un tiempo mayor a 30 minutos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer el apoyo que me brindo mi asesor de proyecto y tutor el Dr. Luis Manuel Orozco Castellanos, al Dr. Juan Ramón Zapata Morales y Dr. Marco Antonio Ramírez Morales por apoyarme con el material y lugar de trabajo, agradezco también a Víctor Hugo Rangel Picón del departamento de farmacia y a Ma. Guadalupe Ortiz Aldaco. A la convocatoria Veranos UG 2017 por esta gran oportunidad.

REFERENCIAS

- [1] Sáez, V., Hernández, E., & Angulo, L. S. (2002). Sistemas de liberación controlada de medicamentos. *Rev Iberoam Polím*, 3, 1-17. Recuperado de <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/Jul/Virginia%201.doc>
- [2] 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.
- [3] Hörter, D., & Dressman, J. B. (2001). Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced drug delivery reviews*, 46(1), 75-87. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X00001307>.
- [4] 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
- [5] (2014) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Tomo I, pp. 413 MGA 0521.