



ARTICULOS ORIGINALES



**MATRICES HIDROFILICAS
COMO AGENTES MODULADORES
DE LIBERACIÓN DE FARMACOS**

**PREMIO ANUAL AÑO 2005
D.N.S.F.F.AA. – Area Química
PRIMER PREMIO**

*Cap. (QF) Susana Pertuso
Eq.Tte.1° (QF) Gabriela Navarro
Alf. Master en Química Pablo Cabral*

RESUMEN

Para lograr efecto prolongado de un principio activo o fármaco, se debe modular su liberación desde la forma farmacéutica. Una forma de modulación es a través de matrices sólidas y dentro de ellas se incluyen las matrices hidrofílicas. Las tasas esperadas de liberación de fármacos sólidos incorporados en matrices sólidas derivan de modelos matemáticos. En este trabajo se diseñaron dos matrices hidrofílicas conteniendo alginato de sodio como modulador de la liberación del principio activo diclofenac. Se determinó la cinética de disolución aplicando modelos matemáticos de orden cero y uno. Asimismo, se determinó mediante la aplicación de modelos, difusional y erosionable, el mecanismo de liberación del fármaco. Ambas formulaciones lo liberan siguiendo una cinética de primer orden y mediante un mecanismo erosional con difusión concomitante. La retención de diclofenac sódico es mayor a mayor concentración de alginato de sodio, siendo su tiempo de liberación desde la forma farmacéutica más prolongado.

PALABRAS CLAVE: *liberación, matriz, cinética, disolución*

SUMMARY

To manage a prolonged effect of a drug or active principle, it is necessary to modulate its liberation from the pharmaceutical form. A kind of modulation is through solid matrixes, and within them, hydrophilic matrixes are included. The expected liberation rate of solid drugs incorporated in solid matrixes, derive from mathematical models. In this task, two hydrophilic matrixes have been designed, containing sodium alginate as a modulator of the liberation of the active principle diclofenac.

The dissolution kinetic has been determined, applying mathematical models of order zero and one. Equally, the mechanism of drug liberation, has been determined through the application of models, of diffusion and erosion. Both formulations liberate it following a kinetic of first order and through an erosion mechanism with concomitant diffusion. The retention of sodium diclofenac is higher with a higher concentration of sodium alginate, being its liberation time more prolonged from the pharmaceutical form.

KEY WORDS: *liberation, matrix, kinetic, dissolution*

1. INTRODUCCION

En las últimas décadas se ha incrementado el desarrollo de sistemas que permiten que un fármaco o principio activo pueda liberarse de manera controlada o bien dirigirse a un blanco determinado del cuerpo. En este sentido, la investigación en preparados farmacéuticos de liberación modificada ha experimentado un paulatino y constante desarrollo.[1-7]

En la actualidad existen en el mercado numerosos productos formulados para administración oral y parenteral que entregan el principio activo (p.a.) en forma controlada. Sin embargo muchos de estos preparados emplean tecnologías muy sofisticadas en su elaboración, difícilmente alcanzables para países en vías de desarrollo y con mercados reducidos que son dependientes de la compra de tecnología. Por este motivo, es de particular interés el desarrollo de formulaciones que contengan matrices donde el fármaco se encuentra uniformemente disperso y se logre una liberación controlada prolongada. La gran ventaja de estos sistemas matriciales es que el producto farmacéutico se puede obtener mediante tecnologías convencionales [1-5, 7-12]

El progreso alcanzado en la manufactura de los mencionados sistemas deriva directamente de los avances en la ciencia de los polímeros y del conocimiento cada vez más exacto de los factores que influyen en el comportamiento de estos sistemas. Los sistemas matriciales pueden ser considerados actualmente como una de las formas más simples y menos costosas de controlar la liberación de los principios activos. Estos sistemas retardan y regulan la liberación del principio activo mediante un proceso que sigue las leyes de la difusión [1-5, 7-9].

Según su característica pueden distinguirse tres tipos de matrices:

1. Matrices inertes
2. Matrices hidrofílicas
3. Matrices lipofílicas

El conocimiento de los parámetros de la formulación y el escalado industrial de las diferentes tecnologías

permite producir diversas formas de dosificación como comprimidos, cápsulas, microgránulos y también la asociación y combinación con éstos en una sola forma farmacéutica.

Las matrices hidrofílicas, resultan de la compresión de un polímero hidrofílico no digerible con un principio activo de relativa solubilidad [10-11]. El polímero se hincha por hidratación al ponerse en contacto con los líquidos del aparato digestivo lo que produce una disminución de la velocidad de liberación del principio activo hasta un valor fijo y teóricamente constante. La liberación del principio activo dependerá de su poder de difusión a través de la red formada por el gel, de la capacidad de erosionarse de la matriz o de la combinación de ambos procesos.

Debido a la naturaleza crítica del proceso de disolución, la evaluación de la disolución in vitro del fármaco es relevante para la predicción de la performance del fármaco in vivo. En particular la determinación de los perfiles de disolución a lo largo del tiempo y la aplicación de modelos cinéticos permite determinar el mecanismo de liberación que se produce desde el comprimido.

En esta misma área, la comprensión de los mecanismos de liberación del fármaco desde sistemas matriciales y el empleo de la correlación de los datos in vivo- in vitro permiten diseñar nuevas formas farmacéuticas usando asociaciones de distintos tipos de matrices.

La importancia de saber las cinéticas de los procesos y los mecanismos predominantes en la liberación de un activo incorporado en una matriz, radica en que el análisis de los resultados puede ayudar a mejorar las formulaciones adicionando otros excipientes que podrían eventualmente, y de requerirse, modificar los perfiles de liberación. [9]

Para el estudio de las matrices hidrofílicas como agentes moduladores de la liberación prolongada de fármacos se selecciona el diclofenac sódico como principio activo modelo.

La razón de esta elección se basa en que:

- El diclofenac 100 de liberación prolongada es un medicamento incluido en el vademécum general de la D.N.S.FF.AA. cuyo consumo mensual es alto, 920 unidades por 10 comprimidos. (Dato extraído del sistema informatizado del Departamento de Droguería de la D.N.S.FF.AA.)

- Asimismo, en el marco del posible intercambio de producción de medicamentos entre los Laboratorios Farmacéuticos Estatales y potencialización de los mismos, se realizaron reuniones con delegados de la Comisión de Vademécum del MSP, delegado del Laboratorio Dorrego del MSP, delegado de la Facultad de Química y delegados del Laboratorio Farmacéutico de la D.N.S.FF.AA., para analizar el listado de medicamentos solicitados en la licitación unificada del Estado (UCAMAE.).

Se confeccionó una lista de medicamentos que no son producidos actualmente por ninguno de ambos Laboratorio Estatales y que en el listado de medicamentos solicitados en la licitación de Medicamentos que se encuentran entre los ítems que inciden en un costo importante dentro del total de la licitación, ya sea por su costo unitario o por la cantidad de unidades solicitadas.

- El Diclofenac 100 de liberación prolongada se encuentra entre la medicación de primer nivel de atención, estando además, en el grupo de mayor cantidad de unidades solicitadas en UCAMAE, siendo la cantidad 74.600 unidades por 10 comprimidos. (Dato extraído de licitación de medicamentos de U.C.A.M.A.E año 2005)

El objetivo de este trabajo es diseñar y evaluar matrices hidrofílicas, tecnológicamente viables con los medios que se cuenta actualmente en el Laboratorio Farmacéutico de la D.N.S.FF.AA., como moduladoras de la liberación de diclofenac sódico, determinando además su mecanismo de liberación.

2. MATERIALES Y METODOS

2.1 MATERIALES Y EQUIPOS

- Máquina de comprimir rotativa (Manesty D3B), con punzones de 9 mm biconvexos.
- Mezcladora de cintas (Werner & Pfeleiderer).
- Durómetro (Erwecka TBH 20)
- Equipo de disolución PROLABO Dissolutest 07 170.402 .
- Cromatógrafo líquido de alta performance sistema que incluye bomba (Waters 600E), detector de arreglo de diodos (Waters 991)
- Espectrofotómetro UV-Visible (Spectronic 1201).
- Reactivos calidad analítica.
- Materias primas:
 - principio activo- diclofenac sódico
 - excipientes - alginato de sodio, celulosa microcristalina tipo PH 200, fosfato de calcio dihidratado y estearato de magnesio.

(Las materias primas cumplen con la calidad requerida para su empleo según USP XXVII.[13])

2.2 METODOS

2.2.1 Elaboración de Matrices

Se diseñaron dos matrices hidrofílicas (Fórmula A y B) a base de alginato de sodio (Protanal® LF 120 M) y otros excipientes apropiados para obtener comprimidos mediante el método de compresión directa.

Fórmula A: 20% de alginato de sodio, celulosa microcristalina tipo PH 200, fosfato de calcio dihidratado y estearato de magnesio.

Fórmula B: 30% de alginato de sodio, celulosa microcristalina tipo PH 200, fosfato de calcio dihidratado y estearato de magnesio.

La dosis de Diclofenac sódico en ambas fórmulas fue 100 mg.

2.2.2 Evaluación de aspecto

Los comprimidos fueron observados y fotografiados durante todo el ensayo de disolución.

Se determina además el porcentaje de erosión (por pérdida de peso del núcleo) en función del tiempo para cada una de las matrices estudiadas.

2.2.3 Ensayos de disolución

Los perfiles de disolución del principio activo se realizaron sobre 6 comprimidos de cada formulación. Fueron evaluados de acuerdo a la USP XXVII utilizando el método del canastillo a 50 r.p.m. a 37°C y medio de disolución con cambio gradual de pH hasta completar 8 horas.

Para evaluar la cinética de disolución se ajustan las curvas a modelos de orden 0 y primer orden.

Para orden cero, se grafica el porcentaje liberado (promedio) en función del tiempo y para orden uno, se grafica el Ln del porcentaje no liberado en función del tiempo. [12]

2.2.4 Estudios de hinchamiento y erosión

Se realizan estudios de hinchamiento y erosión a los comprimidos bajo las mismas condiciones empleadas en los ensayos de disolución.

Con el propósito de evaluar el mecanismo por el cual, el diclofenac sódico se libera al medio de disolución, se analiza cuál de los modelos se cumple: difusional, erosionable o combinación de ambos.

Para evaluar el modelo difusional, se utilizó el de Higuchi. De acuerdo al mismo, se grafica el porcentaje de principio activo liberado (promedio) en función de la raíz cuadrada del tiempo [14].

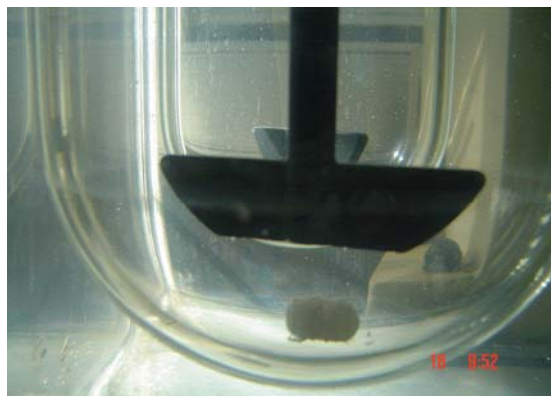
Para evaluar el modelo erosional, se grafica la raíz cúbica del porcentaje no disuelto del principio activo en función del tiempo.[12]

3. RESULTADOS Y DISCUSION

3.1 ELABORACION DE MATRICES

Tanto la Fórmula A como la B fueron tecnológicamente viables obteniéndose comprimidos de peso uniforme, friabilidad y desintegración adecuadas cumpliendo los requisitos de USP XXVII para esta forma farmacéutica.

3.2 EVALUACION DE ASPECTO



NÚCLEOS ANTES DE EMPEZAR EL ESTUDIO

PERFIL



FRENTE

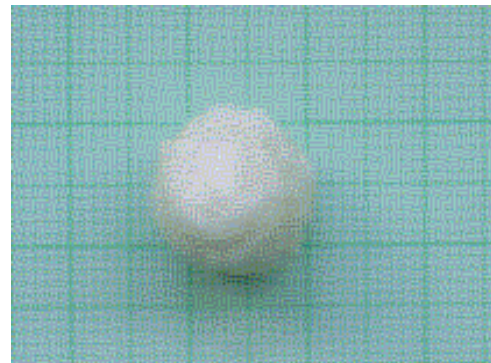


NÚCLEOS HIDRATADOS HINCHADOS

PERFIL



FRENTE



En las fotografías anteriores se observan los comprimidos durante la disolución. Se puede apreciar una instancia de hinchamiento seguida de un desgaste de tipo erosional.

Las figuras A y B representan el porcentaje de erosión de cada una de las matrices en función del tiempo.

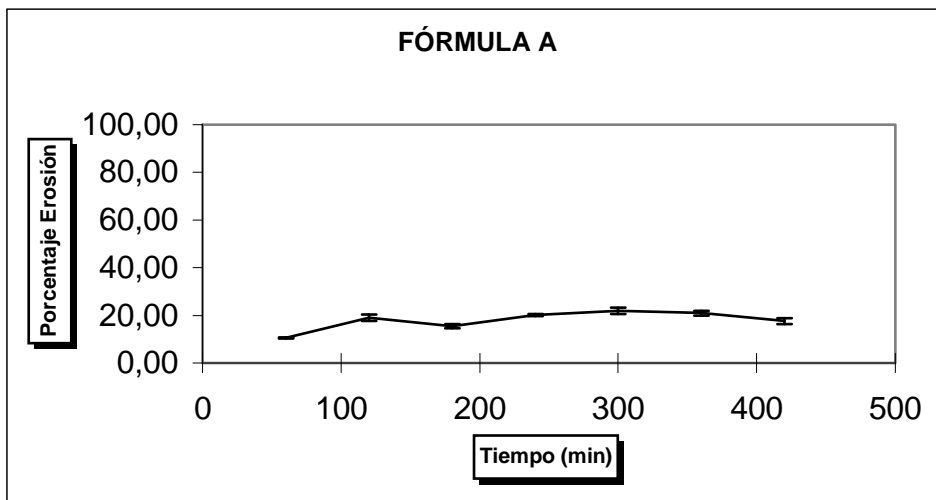


Figura A:
Porcentaje de erosión
de Fórmula A .

La matriz de la fórmula B se erosiona 22,2% a los 420 minutos mientras que la matriz de la fórmula A se erosiona 17,6% al mismo tiempo, observándose de esta forma que la matriz con mayor proporción de alginato de sodio, se erosiona un 4,6% más que la otra.

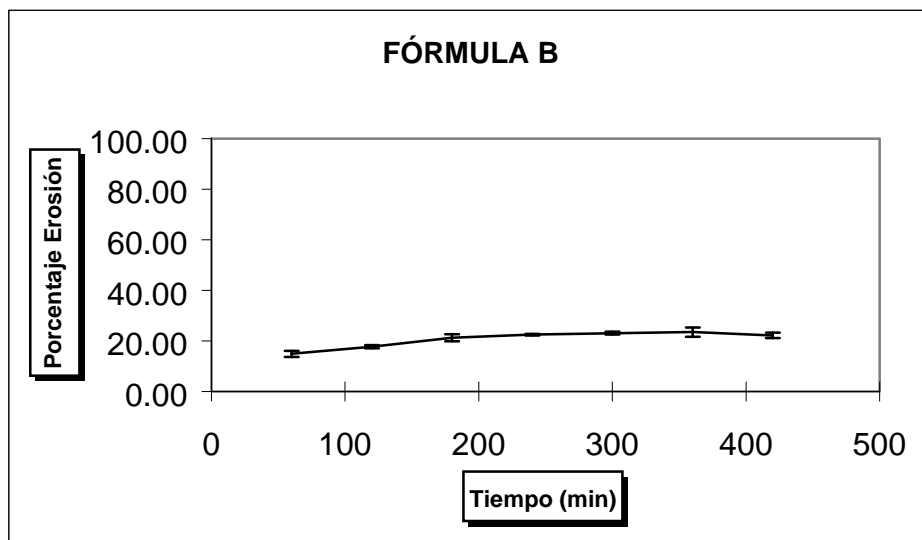


Figura B: Porcentaje de erosión Fórmula B

3.3 ENSAYOS DE DISOLUCION

3.3.1 Fórmula A

La cantidad promedio liberada a las 7 horas, tiempo que duró la cinética, fue de 100,24%

En las figuras 1 y 2 se muestran las cinéticas de orden 0 y 1 respectivamente.

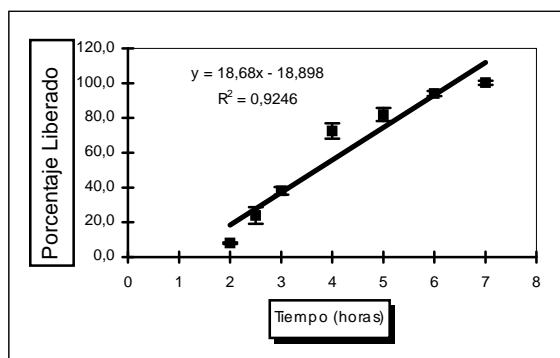


Figura 1 – Cinética de Orden 0

La cinética de orden cero, porcentaje disuelto (promedio) del diclofenac sódico en función del tiempo dio una recta cuya pendiente, que corresponde a la velocidad de disolución de orden

cero promedio, fue de **18,68 mg/h** y su coeficiente de correlación de **0,962**.

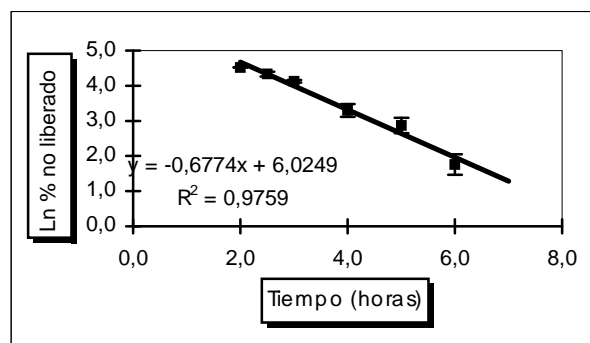


Figura 2 – Cinética de Primer Orden

Se obtiene una recta cuya pendiente, que es la constante de velocidad de disolución de orden 1, fue de **0,6774 h⁻¹** y su coeficiente de correlación de **0,988**.

La cinética del proceso de disolución de diclofenac sódico, fórmula A, se ajusta a un proceso cinético de primer orden dado que el mejor coeficiente de correlación fue el de 0.988 correspondiente al orden 1.

3.3.2 Fórmula B

La cantidad promedio liberada a las 7 horas, tiempo que duró la cinética, fue de 92,54%, valor menor al de la Fórmula A.

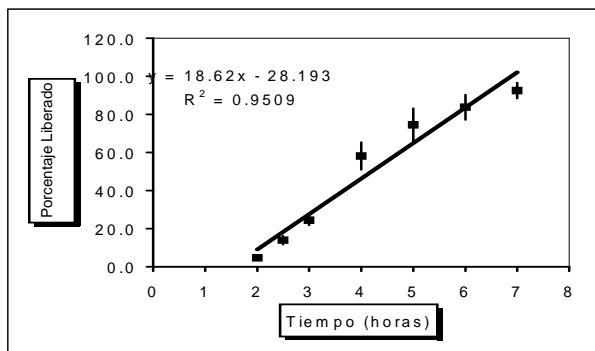


Figura 3 – Cinética de Orden 0

En las figuras 3 y 4 se grafican las cinéticas de orden 0 y 1 respectivamente.

La cinética de orden cero, en función del tiempo dio una recta de pendiente de **18,62 mg/h** y su coeficiente de correlación de **0,975**.

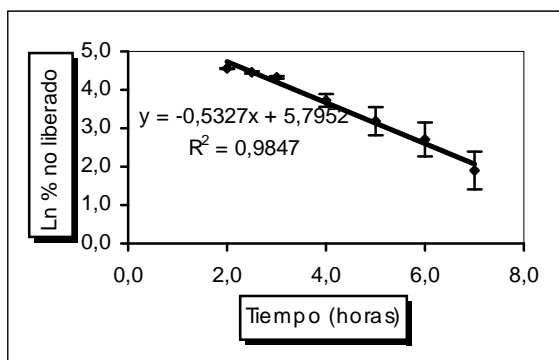


Figura 4 – Cinética de Primer Orden

Para orden uno, al graficar el Ln del porcentaje de diclofenac sódico no liberado en función del tiempo se tiene una línea recta cuya pendiente fue de **0,5327 h⁻¹** y su coeficiente de correlación de **0,992**.

La cinética del proceso de liberación de diclofenac sódico **Fórmula B** se ajusta a un proceso cinético de primer orden dado que el mejor coeficiente de

correlación fue el de 0,992 que corresponde al de orden 1.

3.4 ESTUDIOS DE HINCHAMIENTO Y EROSIÓN

3.4.1 Fórmula A

La figura 5 muestra la gráfica obtenida al aplicar el modelo difusional de Higuchi

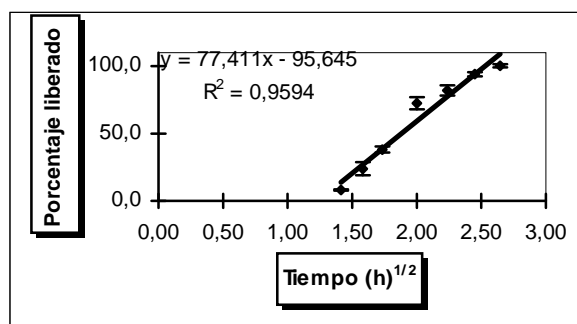


Figura 5 – Cinética de Higuchi

Con estos datos se obtiene una recta cuya pendiente da una constante de Higuchi de **77,411 h^{-1/2}** y el coeficiente de correlación de **0,979**.

En la figura 6 se aprecia la gráfica obtenida al aplicar el modelo erosional, raíz cúbica

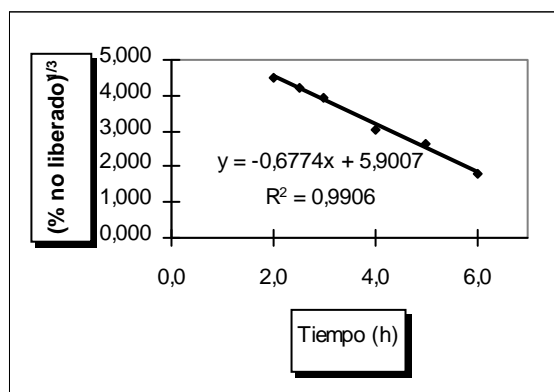


Figura 6 – Mecanismo Erosional

La pendiente da una constante promedio de **0,6499 mg^{1/3}h⁻¹** y el coeficiente de correlación de **0,995**.

Teniendo en cuenta los coeficiente de correlación obtenidos se observa que el mecanismo por el cual el

diclofenac sódico se libera de manera predominante al medio de disolución fue el que dio la mejor correlación, es decir, el modelo erosional ($r = 0,995$). El cercano coeficiente de correlación obtenido para el modelo difusional indicaría este mecanismo como secundario para la liberación del principio activo.

3.4.2 Fórmula B

La figura 7 muestra la gráfica obtenida al aplicar el modelo difusional de Higuchi

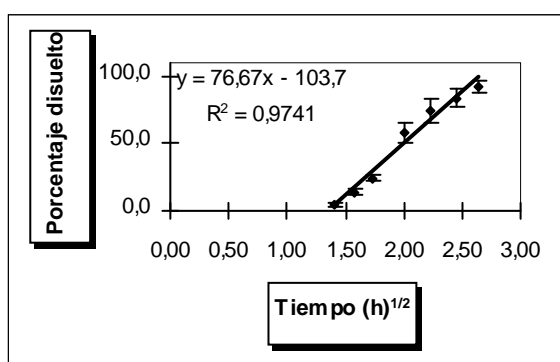


Figura 7 – Cinética de Higuchi

Se obtiene una recta cuya pendiente da una constante de Higuchi de $76,67 \text{ h}^{-1/2}$ el coeficiente de correlación de **0,987**.

La figura 8 muestra la gráfica obtenida de la aplicación del modelo erosional raíz cúbica del porcentaje no disuelto en función del tiempo.

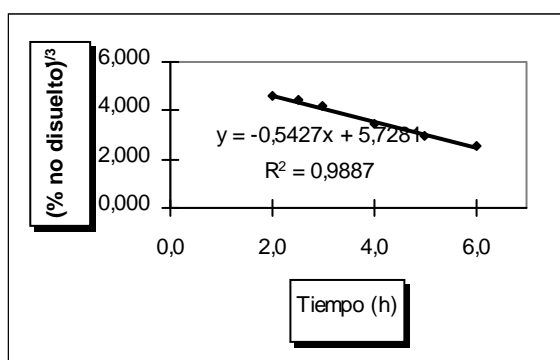


Figura 8 – Cinética Erosional

Con estos valores se obtiene una pendiente que da una constante promedio de **0,5427 ($\text{mg}^{1/3}\text{h}^{-1}$)** y el coeficiente de correlación de **0,994**

Al analizar los coeficientes de correlación se observa que el mecanismo por el cual el diclofenac sódico se libera al medio de disolución fue el que dio la mejor correlación, es decir, erosional ($r = 0,994$). El cercano coeficiente de correlación obtenido para el modelo difusional indicaría este mecanismo como secundario para la liberación del principio activo.

Este resultado es similar para la formulación A, lo cual es lógico ya que se trata del mismo principio activo

5. CONCLUSIONES

Ambas formulaciones fueron tecnológicamente viables cumpliendo con los requisitos fisicoquímicos de la USP XXVII.

Desde ambas matrices el diclofenac sódico se libera de acuerdo a una cinética de orden 1 y a un modelo de tipo erosional asociado al modelo de tipo difusional. Se dice que coexisten ambos procesos erosional y difusional.

A partir de los resultados obtenidos se puede desarrollar, con la tecnología actual, un comprimido de liberación prolongada de diclofenac 100 a base de una matriz hidrofílica de alginato de sodio.

6. BIBLIOGRAFIA

- (1) Ballard, B.E. "An overview of prolonged action drug dosage forms", en Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Drekker, Inc. U.S.A., págs. 1-51, 1978.

- (2) Aiache, J.M., J.Ph. Devissaguet , A.M. Guyot-Hermann “Biofarmacia” Ed. El Manual Moderno, México, D.F., págs. 276-319. 1983
- (3) Domnenech, J. , Escribano E. “Preparados orales de cesión modificada: cinética”, Biofarmacia y Farmacocinética, Doménech, J., Martínez J., Plá, J. Ed., Síntesis S.A., España, págs 317-347, 1998.
- (4) Gupta, P., Robinson J. “Oral controlled released delivery” en tretise on controlled drug delivery, Kydonieus, A. ed., Marcel Drekker, inc. U.S.A., págs. 225-313, 1992.
- (5) Lordi, N. “Sustained release dosage forms” en The theory and practice of industrial pharmacy, Lachman, L., Lieberman, H., Kanig, J. ed., Lea Febiger U.S.A., págs 430-456, 1986.
- (6) Ganem, A., Quintanar, D., Pharmaceutical technology, vol 3, págs. 44-7, 1999.
- (7) Longer, M., Robinson, J., “Sistemas de liberación sostenida de drogas” en Remington Farmacia 17ª ed., Gennaro, A. Ed., Médica Panamericana S.A. México, págs 2240-2264, 1987.
- (8) De Haan,P., Lerk,c. Phamaceutical Weckbl. Science, vol. 6, págs.57-67, 1984.
- (9) Aiache, J., Le Moniteur Internant, vol 4, págs. 31-39.
- (10) Buri,P. J. Suisse Pharmacie, vol. 114, págs. 405-411, 1976.
- (11) Cid Carcamo, E., “Control de calidad biofarmacéutico de medicamentos”, Imprenta Balgraf Ltda. Santiago de Chile, 1992.
- (12) Costa, E., Arancibia, A., Aiache, J., “Acta farmacéutica bonaerense”, vol. 23, págs. 260-264, 2004
- (13) United States Pharmacopeia, USP 27, Inc. Rockville
- (14) Higuchi, T., “Journal of Pharmaceutical Sciences”, vol. 52, págs. 1145-1149, 1963.

AGRADECIMIENTOS

Q.F. Edda Costa, docente de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas, Universidad de Chile.

