

EFECTO DEL CONTENIDO EN HUMEDAD DE COPOLÍMEROS ACRÍLICOS SOBRE LA LIBERACIÓN DE TEOFILINA ANHIDRA

Irene Bravo Osuna, Carmen Ferrero Rodríguez, Adriana Ruiz Correa, M. José León Wasmer, M. Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, CI Tramontana s/n 41012 Sevilla (ESPAÑA).

Introducción

La mayoría de los trabajos realizados para evaluar la influencia de las condiciones de almacenamiento de los excipientes sobre las características de los comprimidos elaborados con ellos se centran en sus propiedades mecánicas, como resistencia a la rotura, dimensiones, etc. (1,2), pero son pocos los autores que estudian el efecto sobre la liberación de los principios activos que contienen.

Los derivados de almidón injertados con metacrilato de metilo (MMA) han demostrado tener excelentes características como nuevos excipientes de compresión directa, además de permitir el control de la liberación (3,4).

En un trabajo previo se estudió el efecto de las condiciones de almacenamiento de estos copolímeros sobre la liberación de un fármaco soluble en agua y sin tendencia a formar hidratos, como es el salbutamol sulfato (5). En este estudio, el objetivo se centra en la evaluación de los perfiles de liberación de un fármaco poco soluble, la teofilina anhidra (6), que además tiende a hidratarse en presencia de agua (7).

Materiales y Métodos

Hidroxipropilalmidón metacrilato de metilo (HAMMA) y carboximetil almidón metacrilato de metilo (CAMMA) (lotes SS02) fueron sintetizados por copolimerización de injerto y posteriormente secados en estufa de vacío a 50°C (O) o liofilizados (L) (8).

La fracción entre 25 y 500 μm de cada copolímero fue desecada a vacío con gel de sílice hasta peso constante (0% humedad relativa -RH-) y, posteriormente, equilibrada a 25°C y 25%, 50% y 75% HR (9). Bajo estas condiciones, los copolímeros captaron cantidades crecientes de agua, como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Incremento de peso ganado (%) debido a la sorción de agua.

Copolímero	0%	25%	50%	75%
HAMMAO	0.00	1.34	2.52	6.54
HAMMAL	0.00	1.33	2.37	5.71
CAMMAO	0.00	2.30	4.65	8.75
CAMMAL	0.00	2.00	3.82	7.45

Se utilizó como fármaco modelo la teofilina anhidra (lote 99H0870, Sigma-Aldrich Chemie, Alemania) y como lubricante el ácido esteárico (lote 005503, Pulcra, Barcelona, España).

Elaboración de los comprimidos: las 16 formulaciones se obtuvieron con los copolímeros equilibrados a las distintas HR (75% p/p), teofilina anhidra (24% p/p) y ácido esteárico (1% p/p). El copolímero y el fármaco se mezclaron geoméricamente durante 30 minutos a 50 r.p.m. (mezcladora de doble cono Retsch, Haan, Alemania) y, tras añadir el lubricante, se mezcló durante 5 minutos más. Los comprimidos se elaboraron en una máquina de comprimir excéntrica instrumentada (Bonals AMT 300, Barcelona, España) a una resistencia a la rotura fija de 70-80N.

Ensayos de disolución *in vitro*: Se usó un aparato de disolución USP 24 II (Aidec dissolution-tester, Barcelona, España). El ensayo se llevó a cabo en agua desionizada y desgasificada a 37°C y la cantidad de fármaco disuelto se midió a 272 nm usando un espectrofotómetro UV-vis (HP8452A, Waldbronn, Alemania).

Análisis de los resultados: Se emplearon dos métodos modelo-independiente para el estudio de los perfiles de liberación. Por un lado, se calculó el porcentaje de fármaco liberado a las 8 horas (Q_{8h}) para todos los perfiles, sometiendo los datos a un estudio estadístico paramétrico de análisis de varianza (ANOVA) con corrección de Bonferroni. Además, para los perfiles de cada copolímero, se calculó el factor de similitud (f_2), tomando siempre como referencia el perfil del copolímero desecado. Para este test se utilizaron todos los puntos del ensayo de disolución (18 puntos en 8 horas), ya que ninguno superó el 85% liberado, siguiendo las recomendaciones de la FDA (Food and Drug Administration) (10).

Resultados y Discusión

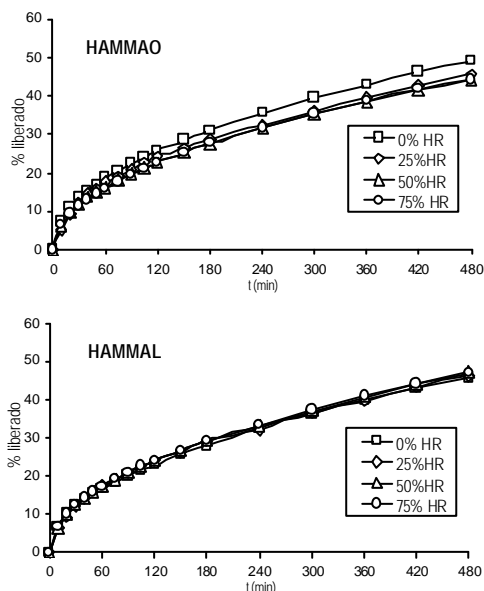


Figura 1. Perfiles de liberación de teofilina anhidra a partir de las matrices elaboradas con HAMMAO y HAMMAL almacenados a 0% HR (cuadrados); 25% HR (rombos); 50% HR (triángulos) y 75% HR (círculos).

Como se aprecia en la Figura 1, los perfiles de liberación de las matrices de HAMMAO y HAMMAL presentaron un comportamiento bastante independiente de las condiciones de almacenamiento; si bien, para HAMMAO, se observó una ligera tendencia a la disminución en la liberación, especialmente importante en el paso de 0% HR a 25% HR, donde se detectaron diferencias significativas para el parámetro Q_{8h} ($p < 0.05$). Para los copolímeros CAMMAO y CAMMAL, sin embargo, sí se advirtió una influencia mayor de la HR de almacenamiento (Figura 2), mostrándose una disminución más marcada, sobre todo a 25% HR para CAMMAO y en el rango de 25-50% HR para CAMMAL, donde también se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) en el parámetro Q_{8h} .

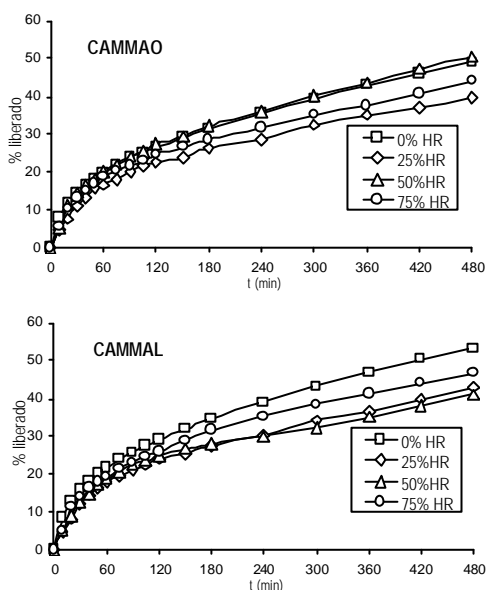


Figura 2: Perfiles de liberación de teofilina anhidra a partir de las matrices elaboradas con CAMMAO y CAMMAL almacenados a 0% HR (cuadrados); 25% HR (rombos); 50% HR (triángulos) y 75% HR (círculos).

No obstante, cuando se evaluaron los perfiles de liberación de cada copolímero mediante el factor de similitud f_2 , no se pudieron detectar diferencias, ya que todos los valores estuvieron por encima de 50, límite para considerar dos perfiles similares (Tabla 2) (10). La falta de diferencias significativas para el copolímero HAMMAL se apreció también en los altos valores

de f_2 para sus perfiles y, del mismo modo, también se observó cómo los perfiles a 25% HR para CAMMAO y a 25-50% HR para CAMMAL son los menos parecidos a los de referencia.

Tabla 2. Valores de f_2 obtenidos para cada copolímero tomando como referencia el perfil de productos desecados.

Copolímero	0%	25%	50%	75%
HAMMAO	100	81.48	74.21	74.18
HAMMAL	100	92.40	94.82	94.37
CAMMAO	100	62.73	94.39	75.17
CAMMAL	100	58.51	58.12	71.63

Se ha detectado, en trabajos aún no publicados, que el efecto plastificante del agua absorbida es máximo en las condiciones intermedias de almacenamiento (25-50% HR) y que, además, es en estas condiciones donde el agua adsorbida favorece la creación de uniones entre las partículas (1,2,11), con lo cual todo ello crearía una estructura matricial menos porosa que limitaría la entrada de agua y, por tanto, la liberación del fármaco.

Aunque es cierto que la teofilina anhidra puede sufrir una transición parcial a monohidrato en ambiente húmedo, que retardaría la liberación por ser una estructura menos soluble (12), en nuestro caso tal hecho parece poco probable a la luz de los resultados ya que, si así fuera, debería observarse un comportamiento distinto para ambos copolímeros en función de su cantidad de agua (Tabla 1), y debería asimismo manifestarse esta transición especialmente en las condiciones de almacenamiento de humedad más elevada. Sin embargo, no puede descartarse algún tipo de hidratación del fármaco.

Se concluye, pues, que las modificaciones observadas en los perfiles de liberación del fármaco serían consecuencia, principalmente, del efecto de las moléculas de agua sobre las características de compresión de los copolímeros.

Agradecimientos

Este trabajo forma parte del proyecto MAT2001-3874-C02-01 del Ministerio de Educación y Cultura Español.

Bibliografía

1. Malamataris S., Karidas T., *Int. J. Pharm.*, 104, 115, (1994).
2. Stubberud L. y col., *Int. J. Pharm.*, 134, 79, (1996).
3. Ferrero M.C., Jiménez-Castellanos, M.R., *Int. J. Pharm.*, 248, 157, (2002).
4. Miró L., Tesis Doctoral, Sevilla, 2002.
5. Bravo I. y col., V Spanish-Portuguese Conference on Controlled Drug Delivery, 85, Sevilla, 2002.
6. Yazan Y., Sumnu, M., *STPP Sci.*, 2, 128, (1994).
7. Otsuka M. y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, 42, 606 (1990).
8. Castellano I., Tesis Doctoral, San Sebastián, 1997.
9. Weast R.C., CRC Press, Cleveland, Ohio, 1976.
10. FDA Guidance for Industry: Dissolution Testing for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, 1997. <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>.
11. van der Voort Maarschalk K. y col., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 44, 253, (1997).
12. Shefter E., Higuchi T., *J. Pharm. Sci.*, 52, 781 (1963).

Autor de contacto:

M. Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros
mrosa@us.es

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

C/ Tramontana s/n 41012 Sevilla

Telf.: 954556836

Fax: 954556726