

EFECTO DEL MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE INCLUSIÓN EN LA SOLUBILIDAD DE KETOCONAZOL

P. Román Mascaró, T. Esclusa Díaz, I. Perdomo López, J.J. Torres Labandeira

Dept. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Fac. Farmacia. Universidade de Santiago de Compostela. Campus Universitario Sur. E-15782 Santiago de Compostela.

Introducción

Una de las aplicaciones de los complejos de inclusión con ciclodextrinas es la mejora de la solubilidad acuosa de fármacos poco solubles. Estos complejos pueden obtenerse en estado sólido empleando diversos métodos: co-precipitación, malaxado, atomización, liofilización, etc. Los productos obtenidos presentan características diferentes y su comportamiento puede ser distinto.

El ketoconazol es un fármaco antifúngico cuya solubilidad acuosa es muy reducida, especialmente en medio de pH ácido. La formación de complejos de inclusión de ketoconazol con ciclodextrinas β -ciclodextrina (BCD) y un derivado hidroxipropilado de la BCD, la 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina con un grado medio de sustitución de 2,7 (HPBCD), se ha comprobado que es un procedimiento adecuado para mejorar su solubilidad.

El objetivo del presente trabajo es la preparación de complejos de inclusión de ketoconazol con β -e hidroxipropil- β -ciclodextrina por distintos métodos – liofilización, malxado y atomización - y estudiar el efecto de dichos complejos en la solubilidad y en la velocidad de disolución del principio activo en un medio de pH 5.

Materiales y Métodos

1. Materiales.

Ketoconazol suministrado por Guinama S.A. (Valencia, España), β -ciclodextrina (β CD) e 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (d.s. 1.6) fueron donadas por Roquete-Laisa España (Barcelona,

España) y Janssen Pharmaceutica (Beerse, Bélgica), respectivamente.

2. Preparación de la mezcla física y de los complejos de inclusión

Mezcla física. Las mezclas físicas se prepararon en una mezcladora Túbula T2C a 30 r.p.m durante 5 minutos.

Complejo obtenido por malaxado. Se prepararon mezclas de CD y KET a las que se añadieron igual cantidad en peso de una mezcla hidroalcohólica (50:50). La mezcla se amasó en un mortero hasta la evaporación completa del disolvente, secándose posteriormente en estufa a 45°C durante 48 horas.

Complejo obtenido por atomización Se prepararon disoluciones hidroalcohólicas (50:50) de CDs y KET. La atomización se llevó a cabo en un aparato Büchi 190.

Complejos obtenidos por liofilización. Se prepararon disoluciones acuosas acidificada con HCl 0.1 N 0.5 μ l de KET y CDs. Dichas soluciones se congelaron por inmersión en nitrógeno líquido y se liofilizaron en un aparato Lyph-lock 6 (Labconco).

4. Caracterización de los complejos de inclusión en estado sólido

Difractometría de rayos X Se ha empleado un difractómetro PW 1710 BASED.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC). Se utilizó un calorímetro Shimadzu DSC-50 equipado con un analizador térmico TA% WS/PC

5. Ensayos de disolución

Los estudios de disolución se realizaron de acuerdo con el método de la cantidad dispersada (5) añadiendo 30 mg de KET o una cantidad equivalente de su mezcla física o complejo a 100 ml de medio de disolución (tampón fosfato pH 5 y pH 6). Las muestras empleadas para el estudio se tamizaron (50 – 80 mm). Los ensayos se realizaron en un baño termostático a 37 °C con una velocidad de agitación de 300 r.p.m. El ketoconazol se valoró por espectrofotometría U.V. a 225 nm ($E_{1\%,1\text{cm}} = 445,57$)

Resultados y Discusión

En la preparación de los complejos de inclusión sobre sus propiedades se emplearon tres métodos: malaxado, atomización y liofilizado.

El malaxado es un procedimiento simple con el que se obtiene un elevado rendimiento de obtención, aunque el rendimiento de encapsulación es muy bajo en la mayor parte de los casos (13 y 14). En nuestro caso, el rendimiento de obtención fue en todos los casos superior al 95%.

La atomización es un procedimiento de complejación rápido y efectivo con el que se obtiene un producto amorfo, generalmente muy soluble pero presenta el inconveniente de que el rendimiento de obtención cuando se realiza a escala de laboratorio es bajo (13). En el presente estudio se confirma este hecho ya que, el rendimiento de obtención fue para ambas ciclodextrinas del 50%.

La liofilización es también de un procedimiento sencillo y con buen rendimiento de obtención.

Los sistemas se obtuvieron en estequiometría 1:1,4 mol:mol (fármaco:ciclodextrina), a pesar de que el complejo que se forma en disolución es 1:1. Se pretende estudiar el efecto de una proporción mayor de CD en la solubilidad del fármaco.

Los complejos se caracterizaron por difracción de rayos X y DSC (figuras no mostradas), confirmado la formación de un verdadero complejo de inclusión por los tres métodos con las dos ciclodextrinas empleadas.

Los perfiles de disolución obtenidos en tampón fosfato pH 5 se muestran en las figuras 1.

La solubilidad del Ketoconazol resulta claramente mejorada con la formación de los

complejos de inclusión con ambas ciclodextrinas. El mayor efecto se muestra con los sistemas elaborados con HPBCD, a pesar de que la constante de estabilidad calculada a partir de los diagramas de solubilidad es significativamente inferior (1).

Los porcentajes disueltos tanto a los 10 como a los 60 minutos son superiores, en los atomizados respecto a los malaxados y liofilizados. La mejor solubilidad del ketoconazol en los sistemas atomizados puede deberse a su estructura amorfa ya que los sistemas obtenidos por malaxado mantienen un cierto grado de cristalinidad.

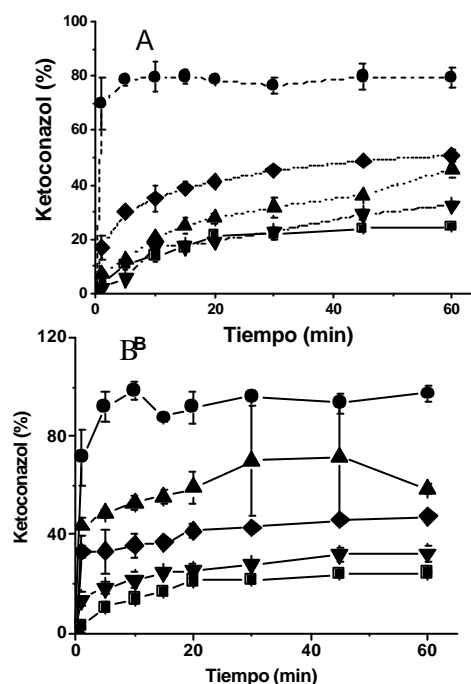


Figura 1. Perfiles de disolución de los distintos sistemas de Ket - BCD(A), y Ket - HPBCD (B) a pH 5. ■ Ketoconazol ● Mezcla física ▲ Malaxado, ◆ Liofilizado ▼ Atomizado

Agradecimientos. Los autores desean mostrar su agradecimiento a Roquete-Laisa España (Barcelona, España) y Janssen Pharmaceutica (Beerse, Bélgica) por las muestras de β - e Hp β ciclodextrina empleadas en el estudio.

Bibliografía

1. Esclusa Díaz, T.; Guimaraens Mendez, M; Perez Marcos, B.; Vila Jato, J. L.; Torres Labandeira, J. J.; *Int. J. Pharm*, **143**, 203, (1996).