

ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO BIOFARMACÉUTICO DE MATRICES DE DIDANOSINA ELABORADAS CON EUDRAGIT® RS-PM Y ETHOCEL® 100

C. Sánchez-Lafuente, J. Álvarez-Fuentes, A.M. Rabasco, M. Fernández-Arévalo

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla
C/ Profesor García González s/n, 41012 Sevilla (España)

Introducción

Uno de los objetivos primordiales en el diseño de sistemas que controlen de forma racional la liberación de fármacos es el desarrollo de formas de dosificación que permitan alcanzar concentraciones plasmáticas sostenidas y constantes durante el tiempo deseado, proporcionando así una respuesta terapéutica uniforme, y minimizando la aparición de efectos secundarios (1). Así, los sistemas de liberación controlada (SLC) permiten contribuir a un uso más racional del medicamento, constituyendo así una de las alternativas para la optimización de la terapia medicamentosa, sobre todo en pacientes sometidos a tratamientos farmacológicos prolongados.

Los sistemas matriciales, como SLC, son los más desarrollados dentro de la industria farmacéutica actual.

Por otro lado, el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) es hoy por hoy una enfermedad crónica de la que no se ha encontrado todavía una cura eficaz y efectiva. Los pacientes infectados por el VIH, virus que causa el SIDA, tienen que medicarse para el resto de sus vidas. Es por ello por lo que el desarrollo de SLC con fármacos que traten esta enfermedad supondría un gran avance con respecto a la calidad de vida en estos pacientes. Uno de esos fármacos es la didanosina (DDI), análogo de nucleósido inhibidor de la *transcriptasa inversa*, enzima que actúa en el proceso de replicación del VIH (2).

El objetivo de este trabajo será el estudio comparativo de matrices inertes de DDI elaboradas con 2 polímeros de estructura y naturaleza diferente.

Materiales y Métodos

Didanosina (DDI) fue donada por los Laboratorios Bristol Myers Squibb (Princeton, EE.UU.)

Los polímeros inertes formadores de la estructura matricial fueron: Eudragit® RS-PM (Degussa, Barcelona, España), copolímero de ácido acrílico y metacrílico con un contenido en grupos amonio cuaternario en proporción 1:40; y Ethocel® 100 (Dow Chemical Company, Michigan, EE.UU.), etilcelulosa con un alto grado de polimerización.

Los diferentes sistemas matriciales inertes formuladas en este trabajo (peso teórico = 500 mg) se obtuvieron por compresión directa de las mezclas fármaco:polímero en una máquina de comprimir excéntrica (Bonals A300, Barcelona, España) con punzones planos de 12 mm de diámetro y bajo la fuerza máxima de compresión admitida por la formulación.

Las formulaciones desarrolladas fueron:

- **Formulación I:** 10% p/p DDI
90% p/p Eudragit® RS-PM
- **Formulación II:** 10% p/p DDI
90% p/p Ethocel® 100

Los ensayos de liberación *in vitro* se llevaron a cabo por triplicado en el aparato 1 de disolución (Turu Grau, mod. D6, Barcelona, España)

descrito en USP 24, a 37 ± 0.5 °C y 50 r.p.m. Como medio de disolución se emplearon 700 mL de tampón fosfato *Sorensen* pH 7.4.

Como método de cuantificación de DDI se empleó la espectrofotometría UV-Visible (Hitachi, mod. U-2000, Tokyo, Japón). El método fue previamente validado ofreciendo valores adecuados de linealidad, exactitud y precisión (3).

Los datos de liberación fueron analizados aplicando un ajuste lineal y al modelo de Higuchi. La microscopía electrónica de barrido (Philips XL-30) se empleó para observar la superficie de los comprimidos matriciales.

Resultados y Discusión

Tras la realización de los estudios de liberación *in vitro* a pH 7.4, los perfiles de liberación de los comprimidos matriciales desarrollados aparecen en la figura 1. En la misma figura aparece representada la liberación de DDI desde una cápsula de gelatina y sin ningún excipiente adicional.

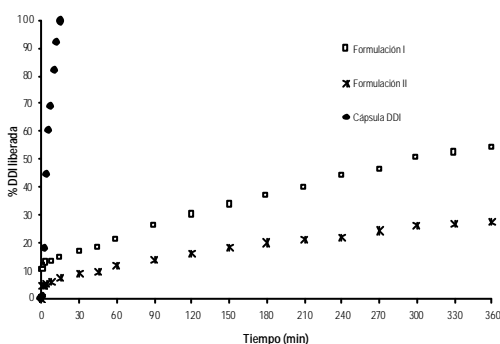


Figura 1. Perfiles de liberación obtenidos tras liberación *in vitro* de una cápsula de DDI y las formulaciones I y II a pH 7.4

En estos perfiles se aprecia un excelente control, quizás excesivo, en la liberación para ambas matrices inertes.

Los resultados obtenidos, a la vista de los perfiles (figura 1) indican una importante reducción en la liberación de DDI desde la formulación II (10% p/p DDI, 90% p/p Ethocel® 100) en comparación con la formulación I (10%

p/p DDI, 90% p/p Eudragit® RS-PM). Esta reducción viene expresada con la diferencia en los valores del parámetro eficacia de disolución (ED) (5). El valor de ED para la formulación I fue de 54.16 %, mientras que para la formulación II fue de 27.42 %. La reducción fue de aproximadamente el 50%.

Este hecho se puede explicar en base a las diferentes propiedades de los dos polímeros utilizados. Eudragit® RS-PM, debido a la presencia de grupos amonios cuaternarios esterificados, muestra una mejor capacidad de hinchamiento y mayor permeabilidad en agua que Ethocel® 100, polímero más hidrofóbico.

Para apoyar esta explicación se observó por microscopía electrónica de barrido la superficie de las dos formulaciones de matrices inertes (figuras 2 y 3).

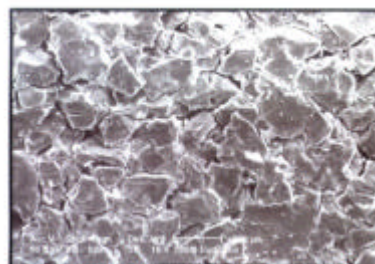


Figura 2. Microfotografía de la superficie de la formulación I (10% p/p DDI, 90% p/p Eudragit® RS-PM)

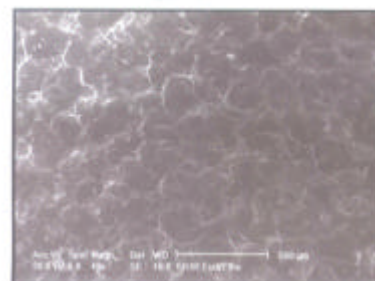


Figura 3. Microfotografía de la superficie de la formulación II (10% p/p DDI, 90% p/p Ethocel® 100)

En las fotografías se aprecia que Eudragit® RS-PM tiene una estructura rígida mientras que Ethocel® 100 exhibe propiedades de deformación

plástica bajo compresión, tendiendo a rodear mejor a las partículas de DDI y reduciendo el número y dimensiones de los poros en la estructura matricial e impidiendo en mayor medida, como consecuencia, la liberación del fármaco.

El análisis cinético realizado muestra que ambas formulaciones se ajustan perfectamente a cinéticas de orden cero, tal y como se aprecia en la tabla 1:

Tabla 1. Coeficientes de correlación para cinéticas de orden cero en matrices de DDI (*r* = coeficiente de correlación, *p* = nivel de probabilidad, *F* = *F* de Snèdecor)

	Ajuste cinético
Formulación I	<i>r</i> = 0.9950 <i>p</i> < 0.0001 <i>F</i> = 1198.484
Formulación II	<i>r</i> = 0.9896 <i>p</i> < 0.0001 <i>F</i> = 474.834

Conclusiones

El estudio comparativo de ambas formulaciones permite determinar que:

1. Sobre la base de las características químicas, Eudragit® RS-PM permite un mayor grado de permeabilidad al agua de la matriz inerte, frente al Ethocel® 100.
2. Considerando las características mecánicas, Ethocel® 100 presenta una mayor capacidad para aislar al fármaco en la estructura matricial que Eudragit® RS-PM.

Por tanto, se concluye que ambos polímeros son candidatos adecuados para ejercer un control sobre la velocidad de liberación de fármacos hidrosolubles; no obstante, Ethocel® 100 ejerce una mayor ralentización de la liberación de DDI que Eudragit® RS-PM.

Bibliografía

1. J. Alvarez-Fuentes, Tesis Doctoral. Sevilla, 1998.
2. D. Faulds, R. Brogden, *Drugs*, 44, 94, (1992)
3. C. Sánchez-Lafuente, A.M. Rabasco, J. Alvarez-Fuentes, M. Fernández-Arévalo, *II Farmaco*, 57, 649, (2002).
4. R.W. Kormeyer, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri, N.A. Peppas, *Int. J. Pharm.*, 15, 25, (1983).
5. N.H. Anderson, M. Bauer, N. Boussac, R. Khan-Malek, P. Munden, M. Sardaro, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 17, 811, (1998).

Este trabajo ha sido posible gracias a una beca F.P.I. del M.E.C.

Agradecimientos a los Laboratorios Bristol Myers Squibb, por su contribución en este trabajo

Autor de contacto:

Carla Sánchez-Lafuente López
arevalo@fafar.us.es
Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Universidad de Sevilla
C/ Profesor García González s/n
Sevilla
954 55 67 57
954 55 67 26