

EFFECTO DE LA FUERZA DE COMPRESIÓN SOBRE LA LIBERACIÓN DE TEOFILINA A PARTIR DE MATRICES ELABORADAS CON HAMMA

Adriana Ruiz Correa^a, Carmen Ferrero Rodríguez*, Irene Bravo Osuna*, M^a. Antonia García Márquez*, M^a. Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros*

^{*}Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, C/ Tramontana s/n 41012 Sevilla (España).

^aDepartamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Antioquia, Calle 67 No. 53-108 Medellín, Antioquia (Colombia).

Introducción

El HAMMA es un nuevo copolímero, derivado del almidón, sintetizado en medio acuoso por polimerización de radicales libres del hidroxipropilalmidón con metacrilato de metilo, usando cerio como catalizador. El copolímero obtenido se somete a dos métodos diferentes de secado: estufa de vacío (HAMMAO) y liofilización (HAMMAL) (1).

Recientemente se demostró la utilidad de este material como excipiente de compresión directa y se encontró, además, que controlaba la liberación de teofilina formando matrices inertes (2,3).

Numerosos autores han estudiado el efecto de la fuerza de compresión sobre la velocidad de liberación de principios activos a partir de comprimidos elaborados con una gran diversidad de excipientes y los resultados obtenidos son contradictorios; mientras que, con algunos materiales, el incremento de la fuerza de compresión disminuye la velocidad de disolución del principio activo (4,5), con otros ocurre todo lo contrario (6,7).

El objetivo de este trabajo se centra en la determinación del efecto de la fuerza de compresión sobre la liberación de teofilina anhidra a partir de matrices elaboradas con los derivados del copolímero HAMMA.

Materiales y Métodos

Materiales

Como excipiente para liberación controlada se utilizó la fracción entre 25 y 710 μm de

hidroxipropilalmidón metacrilato de metilo (lote SS03) secado en estufa (HAMMAO) y secado por liofilización (HAMMAL); como fármaco modelo se seleccionó teofilina anhidra (lote 0101072, Roig Pharma, Terrasa, España), por su ionización despreciable a los pHs de trabajo (8), y como lubricante ácido esteárico (lote 005003, Pulcra, Barcelona, España).

Preparación de los comprimidos matriciales

Se prepararon dos mezclas con el 89% de copolímero (HAMMAL o HAMMAO), 10% de teofilina y 1% de ácido esteárico. El copolímero y el fármaco se mezclaron, durante 15 minutos, en un mezclador de doble cono (Retsch, Haan, Alemania) a 50 rpm. A continuación, se adicionó el lubricante y se mezcló durante 5 minutos más. Cantidades de 500 mg de cada mezcla se comprimieron en una máquina de comprimir excéntrica (Bonals AMT 300, Barcelona, España) instrumentada (9), provista de punzones planos de 12 mm de diámetro. Los comprimidos se elaboraron a fuerzas de compresión suficientes para obtener tres rangos de resistencia a la rotura: 70 – 80 N, 90 - 100 N y 110 – 120 N.

Ensayos de disolución

Los ensayos de liberación *in vitro* se llevaron a cabo con el método de cestillos (tipo 1) de la USP 24 (aparato de disolución Aided automatizado, Barcelona, España), a una velocidad de agitación de 50 rpm. Se usaron 500 mL de los siguientes medios de disolución: solución de ácido clorhídrico pH 1.2 y tampones de fosfato pH 2.5; 4.5; 7.0 y 7.5. La fuerza iónica

de las soluciones se ajustó a 0.1 adicionando KCl. Los comprimidos se sometieron a los distintos medios, en orden creciente de pH, como se indica a continuación: 1.5 h en los medios de pH 1.5; 2.5 y 4.5; 3 horas en el medio de pH 7.0, y una hora en el medio de pH 7.5, tratando de simular las condiciones *in vivo*.

A intervalos preestablecidos de tiempo se tomaron muestras de 2,8 mL. La teofilina disuelta se determinó con un espectrofotómetro de diodos UV-VIS (Waldbronn, Alemania) a 272 nm.

Porosimetría

La porosidad de los comprimidos se determinó con un porosímetro de intrusión-extrusión de mercurio Quantachrome Autoscan 33 (Boyton Beach, FL, EEUU), usando un portamuestras capilar de 3 cm³ de volumen. El rango de presiones fue de 0 a 33000 psi. Los valores del ángulo de contacto y tensión superficial del mercurio utilizados en los cálculos fueron de 140° y 480 erg/cm², respectivamente. Las muestras se analizaron por duplicado, utilizando dos comprimidos en cada medida.

Resultados y Discusión

Los perfiles de liberación de teofilina a partir de las diferentes matrices se presentan en la Figura 1, donde se observa que la velocidad de disolución aumenta a medida que se incrementa la resistencia a la rotura de las matrices elaboradas con ambos copolímeros. Las diferencias son más notorias para las matrices con resistencia a la rotura 110-120 N.

Por otra parte, cuando se comparan los perfiles de disolución de las matrices de ambos copolímeros a la misma resistencia a la rotura, puede apreciarse que el derivado secado en estufa libera el principio activo más rápidamente que el producto secado por liofilización (Figura 1). Ferrero (2) también detectó este tipo de comportamiento, en relación al método de secado, en estudios de disolución en agua realizados con mezclas de estos copolímeros, teofilina y ácido esteárico en proporción 75:24:1, comprimidas a una resistencia a la rotura de 70-80 N. Los autores explicaron los resultados obtenidos en base a la estructura porosa de los comprimidos.

En la Tabla 1 se presentan los resultados correspondientes al estudio de porosimetría de intrusión-extrusión de mercurio. Los valores de diámetro medio de poro obtenidos muestran que las matrices presentan mesoporos (40-1000 Å), según lo establecido por la IUPAC (10).

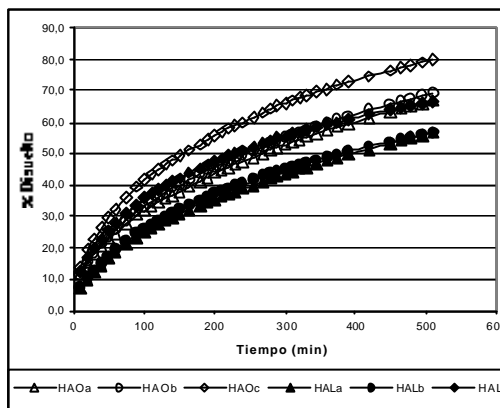


Figura 1. Perfiles de liberación de teofilina a partir de matrices elaboradas con HAMMAO (HAO) y HAMMAL (HAL) a diferentes resistencias a la rotura. a: 70 – 80 N, b: 90 – 100 N, c: 110 – 120 N.

Tabla 1. Parámetros que caracterizan la estructura porosa de los comprimidos matriciales de HAMMA: resistencia a la rotura (RR), área superficial total (A), porosidad (P), diámetro medio de poro (D.Me) y mediana de diámetro de poro (D.Ma).

	RR (N)	A (m ² /g)	P (%)	D.Me (Å)	D.Ma (Å)
HAO	70-80	9.994 (0.768)	23.9 (0.6)	957.9 (93.6)	15575 (162.6)
HAL		15.997 (0.622)	26.4 (0.4)	697.6 (33.3)	15025 (148.5)
HAO	90-100	9.409 (0.337)	20.3 (0.2)	815.3 (15.7)	12930 (113.1)
HAL		15.483 (0.044)	23.8 (0.1)	621.0 (11.2)	12890 (169.7)
HAO	110-120	9.593 (0.844)	17.7 (0.1)	688.6 (61.7)	10995 (162.6)
HAL		14.190 (1.165)	19.9 (0.6)	542.9 (22.6)	10185 (106.1)

Se observa asimismo cómo, a medida que se incrementa la resistencia a la rotura se produce

una disminución de la porosidad, diámetro medio de poro y mediana de diámetro de poro. El área superficial total experimenta sólo ligeras variaciones, lo que hace pensar que existe un balance entre el número de poros que se cierran y la disminución del diámetro de los mismos.

Cuando se analiza la influencia del método de secado puede vislumbrarse que, para la misma resistencia a la rotura, las matrices elaboradas con derivados liofilizados presentan una mayor porosidad y área superficial y un menor diámetro medio de poro que los productos secados en estufa. Las medianas de diámetro de poro son similares, lo que nos indica que la distribución es semejante, como puede observarse en la Figura 2, donde se aprecia un perfil de distribución unimodal para los comprimidos de los copolímeros bajo estudio.

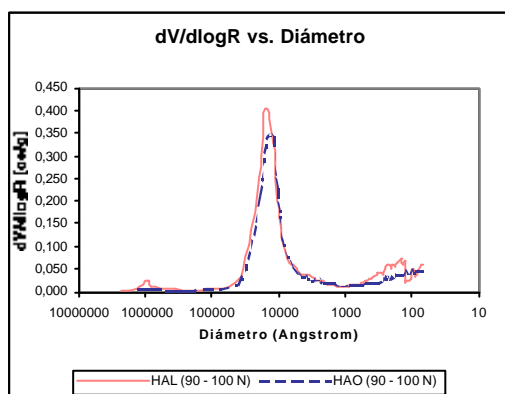


Figura 2. Distribución porosimétrica de las matrices elaboradas con HAMMAO y HAMMAL a resistencia a la rotura entre 90 – 100 N.

Si estudiamos la velocidad de liberación de las matrices en función de la estructura porosa, se observa que el aumento en la resistencia a la rotura y la consiguiente disminución de la porosidad y del diámetro medio de poro trae consigo un incremento de la velocidad de liberación de teofilina. Este comportamiento ha sido también señalado por Korsmeyer y col. (7) para matrices de HPMC con cloruro de potasio como principio activo. Los autores atribuyen este hecho a la salida del aire atrapado en la estructura matricial, que actuaba como una barrera dificultando el paso del medio de disolución.

En nuestro caso, este factor podría jugar también un papel importante, ya que la disminución en la porosidad y diámetro medio de poro con el aumento en la resistencia a la rotura favorecería la salida de aire de la matriz, oponiendo por tanto, menos resistencia, a la entrada del medio de disolución, lo que incrementaría la velocidad de disolución (Figura 1).

El análisis de la estructura porosa y la velocidad de liberación a partir de las matrices elaboradas con ambos productos a la misma resistencia a la rotura nos lleva a pensar que, además del aire atrapado, existe otro factor que afecta la liberación de teofilina a partir de las matrices elaboradas con HAMMAL.

En la Tabla 2 se presentan los valores del coeficiente de difusión específico (D') obtenidos a partir de la constante de velocidad (K) de la ecuación de Higuchi (7). Como valor de C_s se tomó la solubilidad de la teofilina en agua a 37°C (2), dada la ionización despreciable de la teofilina a los pHs de trabajo (8).

Tabla 2. Valores de coeficiente de difusión específico (D'):

Copolímero	Resistencia a la Rotura (N)		
	70 – 80	90 - 100	110 -120
HAO	5.26 E-4	6.69 E-4	1.14 E-3
HAL	3.72 E-4	4.09 E-4	6.09 E-4

D' se relaciona con la tortuosidad a través de la expresión $D' = D/\tau$, donde D es el coeficiente de difusión del principio activo y τ la tortuosidad de la matriz.

Los valores obtenidos para D' (Tabla 2) muestran que, para ambos copolímeros, el aumento en la resistencia a la rotura conlleva una menor tortuosidad y, en consecuencia, una menor distancia a recorrer por el fármaco. La conjunción de la mayor porosidad (más cantidad de aire atrapado) y mayor tortuosidad de las matrices elaboradas a presiones más bajas explicaría la liberación más lenta de teofilina respecto a los mismos comprimidos elaborados a mayor resistencia a la rotura. Además, el retraso en la liberación de las matrices elaboradas con HAMMAL, en comparación con sus homólogos HAMMAO, se justificaría por la mayor tortuosidad de las matrices elaboradas con el derivado liofilizado (Tabla 2).

92 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

Agradecimientos

Este trabajo forma parte del proyecto MAT 2001-3874-C02-01 del Ministerio de Educación y Cultura Español.

Bibliografía

1. Castellano I., Tesis Doctoral, San Sebastián, 1997.
2. Ferrero C., Tesis Doctoral, Sevilla, 1999.
3. Ferrero C. y Jiménez-Castellanos M.R., Int. J. Pharm., 248, 157, (2002).
4. Khan K.A. y Rhodes T.C., Pharm. Acta Helv., 47, 594, (1972).
5. Velasco M.V. y col., J. Control. Rel., 57, 75, (1999).
6. Cid E. y Jaminet F., Pharm. Acta Helv., 26, 167, (1970).
7. Kormeyer B.W. y col., J. Pharm. Sci., 72, 189, (1983).
8. Neau S.H. y col., Int. J. Pharm., 179, 97, (1999).
9. Muñoz-Ruiz A. y col., Drug Dev. Ind. Pharm., 21, 215, (1995).
10. Juppo A.M. y Yliruusi J., Eur. J. Pharm. Biopharm., 40, 299, (1994).

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

Tel.: 954556836

Fax: 954556726