

ESTUDIO TERMOANALÍTICO DE UNA DISPERSIÓN POLIMÉRICA DE ETILCELULOSA

M.E. Morales Hernández; M.A. Ruiz Martínez; A. Parera Vialard y V. Gallardo Lara.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad De Granada, 18071 Granada

Introducción

En los últimos años, se han estudiado nuevos sistemas como vehículos transportadores de principios activos con objeto de obtener una liberación controlada. En este sentido, los látex biodegradables están adquiriendo una considerable relevancia como vehículos en determinadas formas farmacéuticas. Este es el motivo por el que nuestro trabajo se centra en la utilización de un látex de síntesis propia para preparar formas farmacéuticas orales de liberación controlada de clorhidrato de morfina. Estos sistemas están basados en mecanismos de adsorción del principio activo sobre la superficie del látex, con el que debe ser biocompatible.

Hemos recurrido a una técnica ampliamente utilizada para la caracterización de diversas sustancias, calorimetría diferencial de barrido (DSC) (1). El conocimiento de las variaciones en la entalpía es factible a la hora de comparar la compatibilidad de compuestos binarios(2-4), así como determinar factores que afectan a la estabilidad de estas suspensiones poliméricas.

Materiales y Métodos

El polímero seleccionado para la elaboración de las suspensiones es la etilcelulosa (9004-57-3) suministrada por ICN Ohio (Estados Unidos), que se caracteriza por un contenido en etoxilos del 48-49.5% y una viscosidad en tolueno o alcohol (solución al 5%) de 45 cPs. La técnica seguida es la propuesta por Vanderhoff y colaboradores

(5), aunque la fórmula original se ha sometido a varias modificaciones.

Todos los productos químicos empleados son de calidad analítica y han sido proporcionados por Panreac (España). El agua utilizada en la preparación de soluciones y suspensiones es de calidad Milli_Q (Millipore). Asimismo, el clorhidrato de morfina ha sido proporcionado por Alcaliber, S.A. (España) y cumple los requisitos exigidos por la Farmacopea Europea.

La determinación calorimétrica se realiza con un Mettler FP85 en un rango de temperaturas entre 50 y 250°C en intervalos de 5°C/min. El peso de muestra se encuentra comprendido entre 5 y 6 mg.

Resultados y Discusión

Los estudios termooanalíticos nos permiten determinar la estabilidad de cualquier compuesto, como confirman los trabajos publicados anteriormente. Por este motivo, hemos recurrido a esta técnica para estudiar la estabilidad de los complejos látex-fármaco, basándonos en los termogramas del látex puro así como de la morfina (figura 1).

En primer lugar, comparamos el DSC del látex puro con el de la etilcelulosa (polímero utilizado en la síntesis del mismo). Como se aprecia en la figura 2, la etilcelulosa presenta dos picos exotérmicos, a 28°C y 200°C, mientras que la suspensión polimérica presenta un pico endotérmico a 53.5°C y otro a 172°C. Este cambio calorimétrico es debido a la presencia del

tensioactivo empleado en la síntesis, así como a las pequeñas trazas de disolventes orgánicos. El termograma del látex original nos servirá como punto de referencia en el estudio de los factores que afectan a la estabilidad del complejo formado por el látex y el fármaco.

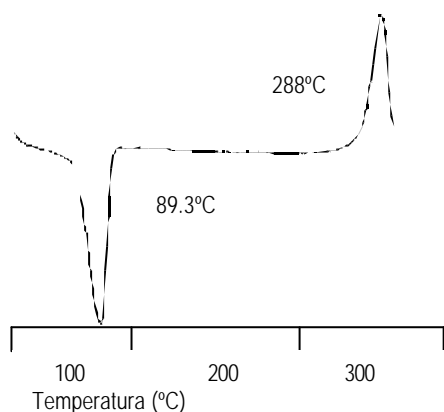


Figura 1. DSC de clorhidrato de morfina.

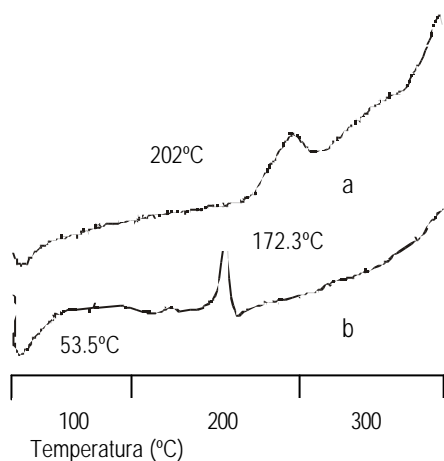


Figura 2. DSC de etilcelulosa (a) y látex (b)

Debido a que el objetivo final de nuestro estudio es el diseño de una forma farmacéutica de administración oral, nos hemos centrado en valores de pH en torno al pH estomacal y al de las primeras porciones del intestino delgado. En la figura 3, quedan reflejados los termogramas obtenidos a pH estomacal e intestinal. Como se observa, existen notables diferencias entre ambos. Estos resultados vienen avalados por estudios reológicos y microfotográficos realizados con anterioridad (6,7), en los que se

aprecia la deformación sufrida por las microesferas poliméricas, siendo mayor a pH alcalino. Esta deformación explica que se vea afectada la capacidad de dichas partículas para transportar fármaco. De este modo, serían capaces de vehicularlo de forma eficaz y liberarlo para su posterior absorción intestinal.

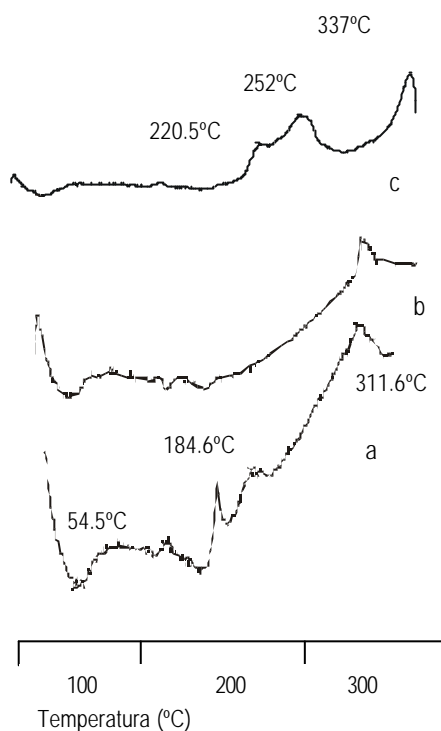


Figura 3. DSC del complejo látex- morfina a pH natural (a), pH ácido (b) y pH alcalino (c).

Bibliografía

1. Day, M.; Cooney, J.D.; Shaw, K. y Watts, J., J. Thermal Analysis Calorimetry, 52, 261, (1998).
2. Mura, P.; Faucci, M.T.; Manderioli, A.; Bramanti, G. y Ceccarelli, L., J. Pharm. Biomedical Análisis, 18, 151, (1998).
3. Gallardo, V.; Delgado, A.V.; Parera, A. y Salcedo, J., J. Pharm. Pharmacol., 42, 225, (1990).
4. Ford, J.L y Timmins, P., Pharmaceutical Thermal Analysis, Ed. Ellis Horwood Limited, Chichester (England), 1989.
5. Vanderhoff, J.W.; El-Aaser, M.S. y Ugelstad, J., Polymer Emulsification, United States Patent, N° 4, 177, 177, (1979).

6. Morales, M.E.; Ramos-Tejada, M.M.; Arias, J.L. y Ruiz, M.A., Eurhorheo 2002-01, Málaga (2002).
7. Morales, M.E.; Gallardo, V.; Ramos-Tejada, M.M. y Ruiz, M.A., 4ª Reunión del Grupo Especializado de Coloides e Interfases, 263, Barcelona(2000).

Autor de contacto:

M^a Adolfin Ruíz Martínez

adolfin@ugr.es

Dept. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica,

Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

Campus de Cartuja s/n C.P. 18071 Granada

Telf.: 958243902 Fax: 958248958