

INFLUENCIA DE LA γ - CICLODEXTRINA EN LA SOLUBILIDAD Y ESTABILIDAD DE DICLOXACILINA SÓDICA

Echezarreta López, M. M.; Otero Mazoy, I.; Torres Labandeira, J.J.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Fac. de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Campus Sur, E-15782, Santiago de Compostela, Spain.

Introducción

Las penicilinas naturales o semisintéticas son sales de ácidos penicilánicos monobásicos N-sustituidos que contienen un grupo carboxílico con una constante de ionización entre 2,5-2,8 (1). Este reducido valor de pKa compromete la solubilidad y estabilidad de estas moléculas en medios fisiológicos. Cuando la sal se disuelve en agua, la lenta descomposición proporciona una caída gradual del pH (pH 4 ó 5) tras lo cual la velocidad de la reacción se incrementa. Las características de solubilidad dependen en muchos casos, de su grado de hidratación o del ión empleado para la formación de la sal (2).

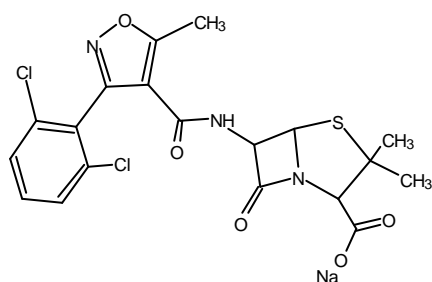


Figura 1. Estructura de dicloxacilina sódica

La dicloxacilina sódica (Figura 1), es una penicilina semisintética, que a pH gástrico presenta problemas de solubilidad y de estabilidad. Su absorción oral es limitada, especialmente en presencia de alimentos, por lo que su formulación más habitual se realiza en cápsulas de gelatina o en suspensión oral (*USP 24 Ed.*).

La formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas es un recurso tecnológico que ha permitido mejorar ciertas propiedades físico-

químicas de las moléculas complejadas como su solubilidad (3) o estabilidad (4-5).

El presente estudio tiene por objetivo el estudio del efecto de la γ -ciclodextrina en la solubilidad y estabilidad de dicloxacilina sódica en medios de pH ácido.

Materiales.

La dicloxacilina sódica (DxNa) Lote 69H0841 y la γ -ciclodextrina fueron suministradas por Sigma (Alemania) y Wacker-Química Ibérica, S.A. (España) respectivamente.

Métodos.

Diagramas de solubilidad: Los diagramas de solubilidad DxNA-GCD se realizaron en medios de pH 1 a 3 de acuerdo con la metodología propuesta por *Higuchi y Connors (1965)(6)*. El valor de la constante de asociación se calculó a partir de la parte recta inicial del diagrama, asumiendo la formación de un complejo 1:1 mediante la expresión: $K_{1:1} = \text{Pendiente}/S_0$ (1-pendiente), siendo S_0 la solubilidad de DxNA.

La DxNa se valoró por espectrofotometría ultravioleta a 227 nm empleando un espectrofotómetro Shimadzu U.V.1603 ($E_{1\%,1\text{cm}} = 332,75$).

Estudios de estabilidad: La estabilidad de la DxNa en solución en presencia de GCD se mediante el método propuesto por *Hagga y col. (1996)*. Las soluciones de DxNa (0,039 mM) se mantuvieron en agitación a 25°C. A tiempos preestablecidos se tomaron muestras de 1 mL reemplazando dicho volumen. De cada ensayo, se realizaron tres replicados. Para el análisis de

la influencia de la GCD sobre la estabilidad de la DxNa se adicionó al medio GCD en dos concentraciones, 0,5 y 2% p/v. En ambos ensayos, la concentración de DxNa remanente se valoró por espectroscopia de ultravioleta.

Resultados y Discusión

Efecto de la g-ciclodextrina en la solubilidad de DxNa

La figura 2 muestra la solubilidad de la DxNa, a pH ácido.

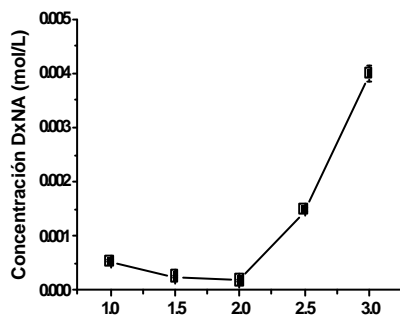


Figura 2. Efecto del pH sobre la solubilidad de DxNa (n=2). A= pH=1-3; B= pH=8-12

La DxNa es un penicilina que presenta dos grupos ionizables en su molécula, - el grupo carboxilo del anillo β-lactámico y el grupo amida de la cadena lateral. Los estudios muestran un aparente comportamiento anfótero lo que puede relacionarse con la existencia de un cierto grado de ionización del grupo amida, cuando la concentración de protones en el medio es muy elevada (pH ácidos). Si consideramos que este tipo de penicilinas posee una reducida constante de ionización, (pKa =2,6), es lógico pensar que en el intervalo de pH comprendido entre 1-3, la DxNa se puede encontrar en diferentes formas iónicas: catión (amida ionizada), forma neutra (forma zwitteron), anión (ácido carboxílico ionizado). El punto isoelectrico se corresponde con el pH en el que la molécula es neutra (zwitterion). En la bibliografía no hay referencias sobre el valor del punto isoelectrico de esta molécula. Los resultados parecen concluir se encuentra próximo a 2 ya que tanto a valores de pH inferiores como superiores a este valor la solubilidad se incrementa (tabla I).

Tabla I. Solubilidad de DxNa a pH ácidos

pH	DxNa (mM)
1	0,53
1,5	0,25
2	0,17
2,5	1,47
3	3,98

La figura 3 muestra los diagramas de solubilidad de DxNa en presencia de GCD a pH ácidos, 1-3.

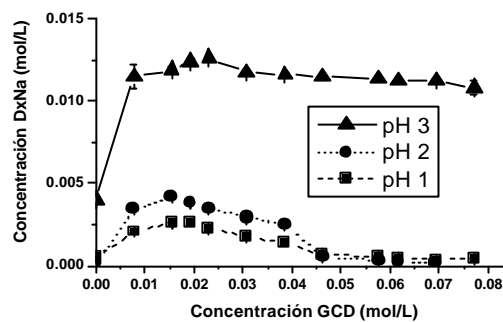


Figura 3. Diagramas de solubilidad de DxNa en presencia de GCD a pH ácidos

En todos los casos los diagramas obtenidos son de tipo Bs lo que significa que el complejo presenta una solubilidad limitada. Las constantes de formación del complejo de inclusión (K_{1:1}) calculada a partir de la línea recta inicial, asumiendo la formación de un complejo de estequiometría 1:1 se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Constantes de formación del complejo DxNa:GCD (K_{1:1}) a distintos pHs

pH	K (M ⁻¹)
1	285,46
2	2044,55
3	134,17

El complejo más estable DxNa-GCD se forma a pH 2. Este hecho parece confirmar que a este pH la molécula está en forma de zwitterion ya que los complejos de inclusión con ciclodextrinas se forman con mayor facilidad con moléculas no ionizadas.

Efecto de la γ -ciclodextrina en la estabilidad de DxNa en disolución

Los estudios se realizaron en medios de disolución de pH 1, 2 y 3. La figura 3 recoge los resultados obtenidos a pH 2 (no se muestran los correspondientes a pH 1 y 3 por resultar similares). La cinética de degradación de la DxNa no cambia en presencia de la ciclodextrina, resultando ser de primer orden, siendo las constantes del proceso la correspondiente a la apertura del anillo β -lactámico (6). En todos los casos, la incorporación de GCD tiene un efecto positivo sobre la estabilidad del fármaco.

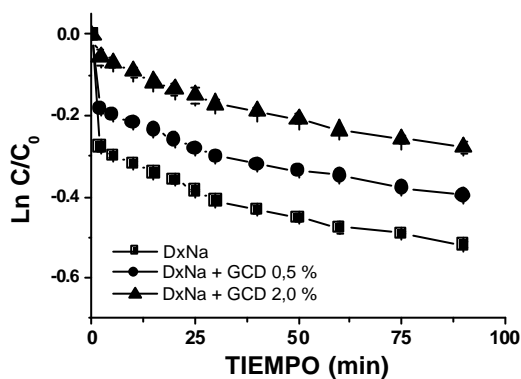


Figura 4. Degradación de DxNa en presencia de GCD a pH 2.

Las relaciones estequiométricas DxNa:GCD empleadas (0,5% p/v - 1:100 mol/mol - y 2% - 1:400 mol/mol) garantizan que el equilibrio de formación del complejo en solución: DxNa-GCD se encuentra desplazado hacia la formación del mismo. Esto favorece, a priori, la estabilización de la penicilina ya que la protege del contacto con los hidrogeniones del medio y, consecuentemente, minimiza la hidrólisis. Algunos autores establecen que las ciclodextrinas catalizan la hidrólisis del anillo β -lactámico a través de la formación de complejos de inclusión (8), lo que no se muestra para la DxNa.

El efecto estabilidad de la ciclodextrina depende de la concentración de ciclodextrina en el medio, de tal manera que la estabilidad de la DxNa aumenta con ella. En la figura 5 se representan los porcentajes no degradados de fármaco en función de la concentración de ciclodextrina,

mostrando la incorporación de ciclodextrina a una solución ácida de DxNa reduce entre un 10-15% su degradación, aunque este efecto depende del pH del medio.

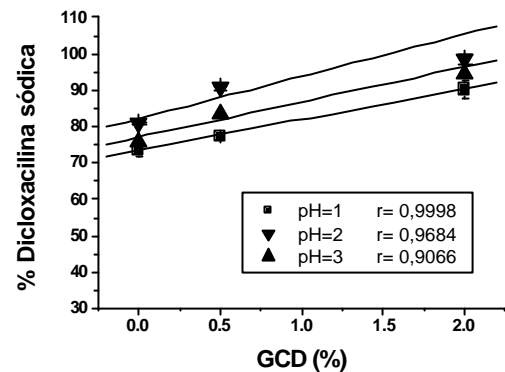


Figura 5. Relación del porcentaje de DxNa degradado y la concentración de GCD en función del pH.

Conclusiones

La interacción de DxNa con la GCD, y por tanto la formación del complejo de inclusión en disolución depende del pH. De acuerdo con los valores de la constante de asociación, la mejor interacción se produce a pH 2, valor en el que la DxNa se encuentra sin carga. La formación de estos complejos de inclusión mejora, en todos los casos, la solubilidad del fármaco.

Por otra parte, la complejación con γ -ciclodextrina mejora significativamente la estabilidad de la DxNa en el intervalo de pH 1 a 3. Este efecto estabilizador aumenta directamente con la concentración de ciclodextrina en el medio.

Bibliografía

- Hou J. P., Poole J. W. J. Pharm. Sci., 60: 503, (1971).
- Hou J P, Poole J W J. Pharm. Sci., 58 1510, (1969).
- Torres-Labandeira J J, Echezarreta López M, Santana Penin L, Vila Jato J L Eur. J. Pharm. and Biopharm., 39: 255, (1993).
- Helm H, Andersen A, Müller B W, Waaler T. Pharmazie, 49: 494, (1994).
- Echezarreta López M, Vila Jato J L, Torres Labandeira J. J. 8º International Symposium on Cyclodextrins. 457, Michigan, (1996).

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

6. Higuchi T, Connors K A. Adv. Anal. Chem. Instrum. pp. 117, (1965).
7. Haggá M E M, Abounassif M A, Al-Awady M I, Gad-Kariem E A Boll. Chim. Farm., 136: 12, (1996).
8. Szejtli J. Cyclodextrin technology Ed. Kluwer Academic, pp: 215. (1988)

Autor de contacto:

Juan José Torres Labandeira

ffjuant@usc.es

Universidad de Santiago de Compostela

Dept. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad

de Farmacia. Campus Universitario Sur

E-15782 Santiago de Compostela

Telf.: 981 563 100 Ext. 15009

Fax: 981 547 148