

## REPERCUSIÓN DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-POLÍMERO SOBRE LAS PROPIEDADES DE LOS GELES DE POLISACÁRIDOS CATIÓNICOS.

*Rosalía Rodríguez, Carmen Alvarez-Lorenzo, Angel Concheiro*

*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela. 15782-Santiago de Compostela.*

### Introducción

La marcada capacidad bioadhesiva y la baja toxicidad que presentan los polisacáridos catiónicos los dotan de un considerable interés en la preparación de formulaciones de aplicación tópica capaces de combinar un elevado tiempo de permanencia con unas propiedades mecánicas adecuadas (1). En publicaciones recientes se ha puesto de manifiesto la capacidad de los agentes tensoactivos para interactuar con polímeros de carga opuesta dando lugar a cambios muy considerables en la consistencia y la estabilidad de sus dispersiones (2). La presencia en la estructura de las celulosas catiónicas y de las gomas guar catiónicas de regiones relativamente hidrofóbicas junto con numerosos grupos hidroxilo y sustituyentes hidrofílicos, que cuentan además con grupos amonio cuaternario, las dotan de una especial afinidad por moléculas anfifílicas. Los antiinflamatorios no esteroídicos que, como el ibuprofeno sódico, presentan regiones apolares y grupos ácido carboxílico y son capaces de formar micelas mixtas con éteres de celulosa no iónicos (3). La presencia de grupos amonio en los polisacáridos catiónicos debe potenciar la intensidad de las interacciones con el ibuprofeno. Este trabajo se planteó con el objetivo de evaluar los cambios que se producen en las propiedades de los geles de celulosas y de gomas guar catiónicas cuando se les incorpora ibuprofeno sódico. Estos sistemas tienen un especial interés dado que el ibuprofeno sódico se administra habitualmente en formando parte de geles.

### Materiales y Métodos

**Materiales.** Para llevar a cabo el estudio se seleccionaron dos hidroxietilcelulosas catiónicas, poli-quaternium-4 (PQ-4) y poli-quaternium-10 (PQ-10) (Celquat<sup>®</sup>, National Starch & Chemical Ltd., UK) y dos gomas guar catiónicas, Ecolpol<sup>®</sup> 14S (E-14) y Ecolpol<sup>®</sup> 261S (E-261) (Economy Polymers and Chemicals, USA), que difieren en peso molecular y contenido en sustituyentes (4; figura 1). El ibuprofeno sódico fue suministrado por Sigma.

**Preparación y caracterización de los geles.** Dispersiones acuosas de polímero al 1.0% y concentraciones variables de ibuprofeno sódico (0-8% p/p) se homogeneizaron por agitación durante 2 horas y se mantuvieron en reposo a temperatura ambiente durante 24 horas antes de proceder a su caracterización. La transmitancia se determinó espectrofotométricamente a 800nm (Shimadzu UV-240). La tensión superficial de las dispersiones se midió en un tensiómetro Lauda TD1 utilizando el método del anillo. La viscosidad cinemática se determinó utilizando viscosímetros Cannon-Fenske (Afora, España). Para la caracterización del comportamiento viscoelástico de los geles se llevaron a cabo barridos de cizalla oscilatoria en un reómetro Rheolyst AR-1000N (TA Instruments, UK) equipado con un analizador de datos AR2500 y un cono de 6 cm de diámetro. Los valores de los módulos elástico (G') y viscoso (G'') se registraron, aplicando una fuerza de cizalla de 0.1 Pa, en un intervalo de frecuencias angulares comprendido entre 0.01 y

50 rad/s. Todos los ensayos se llevaron a cabo por triplicado a 25°C.

Ensayos de difusión de ibuprofeno. Se determinó el coeficiente de difusión del ibuprofeno sódico a partir de geles preparados con un 1% de polímero catiónico y un 6% de fármaco. Los ensayos se llevaron a cabo en células tipo Franz-Chien (Vidra Foc, España), utilizando como membrana separadora entre el compartimento dador (2.5 ml de gel) y el receptor (6 ml disolución isotónica de cloruro sódico) un filtro de acetato de celulosa de 0.45 µm. La superficie útil para la difusión fue de 0.785 cm<sup>2</sup>. La concentración de ibuprofeno sódico en el receptor se determinó espectrofotométricamente (273 nm) a intervalos preestablecidos. Para estimar el valor del coeficiente de difusión (*D*), los perfiles se ajustaron a la ecuación de Higuchi:

$$Q/A = 2 C_0 (D \cdot t/p)^{1/2}$$

en la que *Q* representa la cantidad de ibuprofeno cedida a cada tiempo *t*, *A* es el área disponible para la difusión y *C*<sub>0</sub> es la concentración inicial de fármaco en la formulación (5).

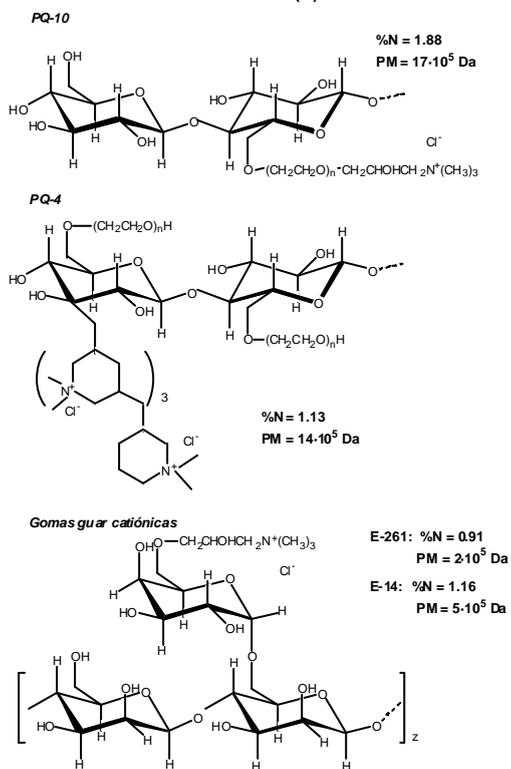


Figura 1. Estructura y valores de peso molecular y contenido en nitrógeno de los polímeros catiónicos.

### Resultados y Discusión

Las dispersiones de las celulosas catiónicas y de las gomas guar catiónicas preparadas con distintas concentraciones de ibuprofeno presentaron, en general, un aspecto homogéneo. Sólo en el caso de los geles de PQ-10 con ibuprofeno al 4% y al 5% se observó la formación de un precipitado (figura 2). La tensión superficial de las dispersiones disminuyó (desde 50-60 mN/m) a medida que se incrementó la concentración de fármaco, hasta alcanzar un mínimo (30 mN/m) con el 4% de fármaco, siguiendo un perfil similar al que se observa en las disoluciones de ibuprofeno. Ello sugiere que la *cmc* del fármaco apenas se modifica en presencia de los polímeros estudiados y que las interacciones ocurren una vez superada ésta. Los geles preparados con concentraciones de ibuprofeno próximas a la *cmc* mostraron valores de viscosidad muy inferiores a los de las dispersiones de polímero solo (figura 2).

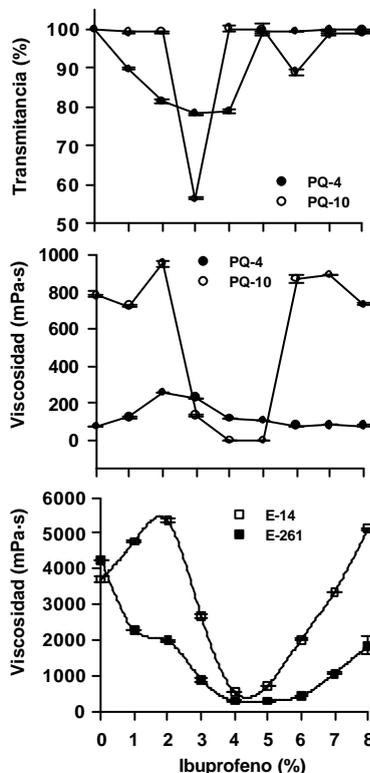
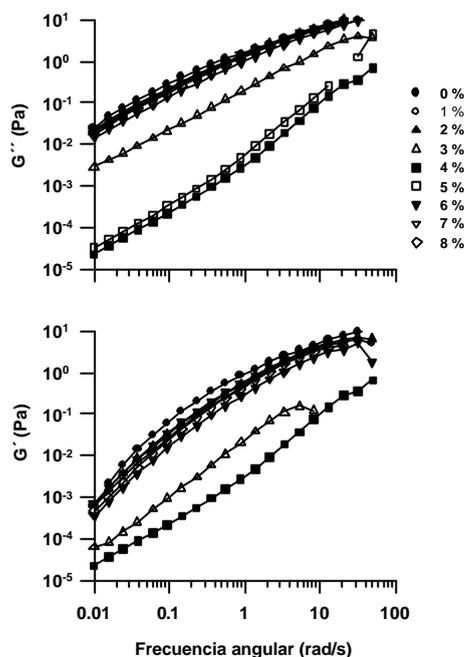


Figura 2. Dependencia de la transmitancia y de la viscosidad cinemática de los geles polímero catiónico/ibuprofeno sódico respecto de la concentración de fármaco.

La presencia de ibuprofeno sódico provocó cambios importantes en las propiedades viscoelásticas de los geles, que fueron especialmente relevantes para los sistemas con PQ-10 (figura 3). En general se observa una progresiva disminución de los valores de  $G'$  y  $G''$  hasta que la concentración de fármaco se sitúa en torno a su *cmc*. Un aumento adicional en la concentración de fármaco hace que el gel recupere sus propiedades iniciales, presentando valores de  $G'$  y  $G''$  iguales o superiores a los que muestra en ausencia de fármaco.



**Figura 3.** Dependencia de los módulos elástico ( $G'$ ) y viscoso ( $G''$ ) de las dispersiones de PQ-10 al 1% respecto de la concentración de ibuprofeno sódico.

Los cambios observados en las propiedades reológicas de las dispersiones se justifican porque, inicialmente, las moléculas de ibuprofeno pueden establecer enlaces iónicos con los grupos amonio o de tipo hidrofóbico con el esqueleto polisacárido de los polímeros, lo que da lugar a un aumento de los enlaces intrapoliméricos dando lugar a una disminución en la consistencia de las dispersiones. Una vez superada la *cmc* del fármaco, sus micelas pueden solubilizar los agregados y facilitar

enlaces interpoliméricos, con lo que la transparencia y la viscosidad de las dispersiones aumenta. El hecho de que los cambios producidos sean más acusados en las dispersiones de PQ-10 se justifican por su contenido más alto en sustituyentes amonio.

Para llevar a cabo los estudios de difusión, se seleccionaron los geles con un 6% de contenido en ibuprofeno sódico, ya que permiten compatibilizar una dosis elevada con unas propiedades reológicas adecuadas. Las formulaciones preparadas con las gomas guar catiónicas presentaron coeficientes de difusión de fármaco considerablemente menores que las elaboradas con las celulosas catiónicas, lo que se justifica por su mayor capacidad viscosizante. En todos los casos, la cesión se prolongó durante más de diez horas.

**Tabla 1.** Valores de viscosidad cinemática y de coeficiente de difusión de ibuprofeno sódico obtenidos para los geles elaborados con un 1% del polímero que se indica y un 6% de fármaco.

Polímero	Viscosidad (mPa·s)	Coefficiente de difusión (cm <sup>2</sup> /min)
PQ-4	41.0 (0.3)	34.1·10 <sup>-4</sup> (4.5·10 <sup>-4</sup> )
PQ-10	316.2 (0.9)	11.9·10 <sup>-4</sup> (2.9·10 <sup>-4</sup> )
E-261	589.4 (26.2)	5.9·10 <sup>-4</sup> (0.5·10 <sup>-4</sup> )
E-14	2129.9 (3.3)	5.3·10 <sup>-4</sup> (0.7·10 <sup>-4</sup> )

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto las importantes repercusiones de los procesos de interacción polímero catiónico/ibuprofeno sódico sobre las propiedades reológicas y difusionales de sus geles y prueban la necesidad de llevar a cabo una caracterización en profundidad de estos fenómenos como paso previo al desarrollo de formulaciones que incorporen estos dos componentes.

### Bibliografía

- Gruber JV, Kreeger R. Cellulose ethers, cationic. En *Polymeric Materials Encyclopedia*, CRC Press, Inc. Vol. 2. New York (1996), pp. 1113-1118.
- Chronakis IS, Alexandridis P. Rheological properties of oppositely charged polyelectrolyte-surfactant mixtures. Effect of polymer molecular

### 302 VI Congreso SEFIG y 3<sup>as</sup> Jornadas TF

weight and surfactant architecture. *Macromolecules* 34, 5005-5018 (2001).

3. Ridell A, Evertsson H, Nilsson S, Sundelöf L-O. Amphiphilic association of ibuprofen and two non-ionic cellulose derivatives in aqueous solution. *J. Pharm. Sci.* 88, 117-1181 (1999).
4. Rodríguez R, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Rheological evaluation of the interactions between cationic celluloses and carbopol 974P in water. *Biomacromolecules* 2, 886-893 (2001).

#### **Agradecimientos**

Trabajo financiado por la Xunta de Galicia (PGIDT 00PX120303PR y DOG 04/06/97) y el Ministerio de Ciencia y Tecnología (RYC 2001/8).

*Autor de contacto:*

*Angel Concheiro Nino*

*ffancon@usc.es*

*Universidad de Santiago de Compostela*

*Departamento de Farmacia y Tecnología*

*Farmacéutica. Facultad de Farmacia.*

*15782- Santiago de Compostela*

*Tel.: 981563100 (ext. 14886)*

*Fax: 981547148*