

Liberación de Salbutamol desde Comprimidos Bioadhesivos de Derivados de Celulosa *

Virginia SANCHEZ **, Patricia CARREÑO y Alexis ACEITUNO

Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia, Escuela de Química y Farmacia, Universidad de Valparaíso, Casilla 5001, Valparaíso, Chile

RESUMEN. Se analiza la influencia del tipo de polímero derivado de celulosa sobre la liberación *in vitro* de sulfato de salbutamol, utilizando una celda de difusión de Franz. Los resultados muestran que el fármaco se libera desde estas matrices de acuerdo a un modelo cinético de orden cero y su velocidad de liberación depende de la naturaleza del polímero.

SUMMARY. "Release of Albuterol Sulphate from Bioadhesive Tablets of Cellulose Derivatives". The effects of cellulose derivative polymers on *in vitro* albuterol sulphate release was studied, using a Franz diffusion cell. In all cases, the drug release profiles fitted a zero order kinetic model and the nature of the polymer modifies the drug release rate.

INTRODUCCION

El desarrollo de formas farmacéuticas bioadhesivas de liberación controlada ha sido de interés con el fin de obtener una terapia local y/o una administración sistémica de principios activos.

Las matrices poliméricas que poseen numerosos grupos químicos capaces de formar enlaces de hidrógeno (particularmente grupos carboxílicos) tienen propiedades de bioadherencia, entendiéndose por tal la capacidad de interacción del polímero con un sustrato biológico ^{1, 2}.

Las principales características de estos sistemas son: una localización específica de la forma farmacéutica en una región determinada del organismo y un mejor contacto del fármaco con la mucosa en la región de máxima absorción ^{3, 4}.

PALABRAS CLAVE: Celulosa, Comprimido Bioadhesivo, Liberación, Salbutamol Sulfato.

KEY WORDS: Albuterol Sulphate, Bioadhesive Tablet, Cellulose, Release.

* Trabajo parcialmente presentado en el II Congreso de la Federación Farmacéutica Sudamericana y VI Reunión Latinoamericana de Ciencias Farmacéuticas. Santiago de Chile, 2-6 de octubre de 1995

** Autor a quien dirigir la correspondencia

En la elaboración de este tipo de formas farmacéuticas han tenido gran aplicabilidad las matrices hidrofílicas, dado sus características de estabilidad química y microbiológica e inocuidad ^{5,6}.

En este trabajo se estudió el mecanismo de liberación de sulfato de salbutamol desde comprimidos hidrofílicos adhesivos (derivados de celulosa) y se caracterizaron *in vitro* los modelos cinéticos de liberación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se elaboraron comprimidos de los siguientes polímeros: carboximetilcelulosa sódica grado USP (CMC-Na), metilcelulosa Viscontran MC 3000 P Henkel (MC) y metilhidroxipropilcelulosa MHPC 6000 Henkel (MHPC).

Se comprimieron directamente mezclas de 20 mg de principio activo (sulfato de salbutamol, donado gentilmente por Laboratorio Chile S.A.) y de cada una de las matrices en estudio, mediante una prensa hidráulica Perkin-Elmer (127 Kp/cm² por dos minutos). Se obtuvieron comprimidos laminares con las siguientes dimensiones aproximadas: 1,3 cm de diámetro y 0,2 mm de espesor y un peso de 267 ± 1 mg.

La evaluación de la liberación *in vitro* de principio activo se realizó utilizando una celda de difusión tipo Franz y agua desgasificada como medio receptor, mantenido a 37 °C. Como membrana semipermeable se utilizó una membrana de diálisis, ubicando el comprimido en el compartimiento dador.

La cantidad de fármaco liberada se cuantificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa, utilizando una columna y una precolumna Lichrospher RP-18 ⁷.

Los resultados se presentan como el promedio de las observaciones y el error estándar de la media (E.S.). El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba de análisis de varianza (ANDEVA) y el test de Tuckey.

RESULTADOS Y DISCUSION

La Figura 1 muestra el perfil de liberación *in vitro* de sulfato de salbutamol desde las matrices en estudio. Se observa que la cantidad máxima liberada a las 7 horas alcanzó un 30% desde MC y MHPC, en tanto que desde los comprimidos de CMC-Na no superó el 1%. En estas matrices no se observa período de latencia, lo cual se debe a que inicialmente se produce una liberación rápida producto de la disolución del fármaco ubicado en la superficie de contacto del comprimido (efecto *burst*). Posteriormente, la curva describe un estado estacionario, en el cual la velocidad de liberación disminuye, debido a que el proceso es controlado por la difusión del fármaco a través de los poros de la matriz hidratada ⁸.

El mecanismo de liberación de un fármaco desde una matriz polimérica puede ser descrito mediante el cálculo del orden cinético, utilizando la ecuación sugerida por Peppas *et al.* ⁹:

$$M_t / M_{inf} = k \times t^n$$

donde:

M_t/M_{inf} = fracción liberada a tiempo t

k = constante que depende de las características geométricas y estructurales del comprimido

t = tiempo

n = orden cinético del proceso

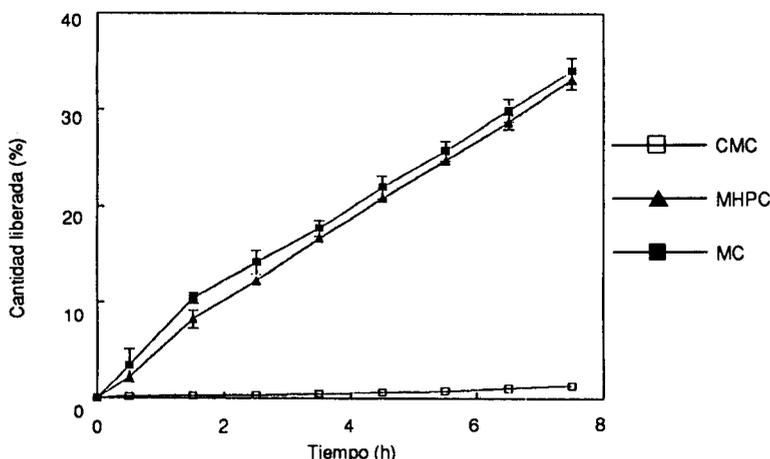


Figura 1. Perfil de liberación de salbutamol desde comprimidos adhesivos de derivados de celulosa (n = 3).

| MATRIZ | n ± E.S. | kx10 ³ ± E.S. [% liberado/h] | Correlación |
|--------|-------------|--|-------------|
| CMC-Na | 0,83 ± 0,17 | 2,16 ± 0,0006 | 0,958 |
| MHPC | 1,04 ± 0,11 | 46,0 ± 0,0084 | 0,995 |
| MC | 0,75 ± 0,04 | 73,0 ± 0,0015 | 0,994 |

Tabla 1. Parámetros cinéticos n y k, calculados según la ecuación de Peppas *et al.*⁹.

La Tabla 1 muestra los valores de los parámetros n (orden cinético) y k (constante de liberación de orden n), calculados a partir de la ecuación descrita anteriormente para la liberación de sulfato de salbutamol desde los comprimidos laminares. En todos los casos el orden cinético (n) es cercano a 1; esto significa que los datos experimentales se ajustan mejor a un mecanismo de liberación de orden cero, en donde la liberación del fármaco está controlada por la difusión del principio activo en la matriz.

Otra forma de caracterizar la velocidad de liberación del principio activo es calcular, a partir de la constante k, el tiempo medio de residencia en el polímero (MT); este valor se obtiene de acuerdo a la siguiente expresión⁹:

$$MT = \frac{n}{n + 1} \times k^{-1/n}$$

El MT calculado para las diferentes matrices es de 812 h para CMC-Na, de 10,08 h para MHPC y de 14,06 h para MC. De acuerdo a estos resultados, se observa que la matriz de CMC-Na libera en forma lenta el sulfato de salbutamol. Este resultado se debe a una atracción electrostática entre la matriz cargada negativamente y el fármaco, que bajo las condiciones experimentales presenta carga positiva.

La Tabla 2 muestra el valor de las constante de liberación de sulfato de salbutamol desde las matrices en estudio, calculadas de acuerdo al modelo cinético de orden cero. La constante de liberación desde CMC-Na es significativamente menor con respecto a MC y MHPC, mientras que no se observó diferencia entre las otras dos matrices ($p < 0,05$).

| MATRIZ | CONSTANTE DE ORDEN CERO [% liberado/h] | Correlación |
|--------|---|-------------|
| CMC-Na | 0,17 ± 0,024 | 0,968 |
| MHPC | 4,26 ± 0,235 | 0,998 |
| MC | 4,10 ± 0,185 | 0,993 |

Tabla 2. Constante de velocidad de liberación de sulfato de salbutamol desde matrices de derivados de celulosa.

Los sistemas estudiados presentan diferencias en la velocidad de liberación del principio activo, que se pueden explicar considerando la naturaleza química del polímero. La velocidad de hidratación, gelificación e hinchamiento de las matrices en el medio, que modula la difusión y la liberación, es función de los grupos ionizables que estas poseen en su estructura ¹⁰.

CONCLUSIONES

Los comprimidos bioadhesivos elaborados en base a matrices hidrofílicas muestran una cinética de liberación que se ajusta a un modelo de orden cero, independiente del tipo de matriz utilizada. La velocidad de liberación del fármaco depende de la naturaleza de la matriz.

El empleo de mezclas de estos polímeros permitirá modular la liberación del fármaco de acuerdo al perfil requerido.

Agradecimientos. El presente trabajo ha sido financiado por la Dirección de Investigación de la Universidad de Valparaíso (Proyecto DIUV 27/93). Los autores agradecen la colaboración prestada por la Srta. Flor Basáez.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bottenberg, P., R. Cleymaet, C. De Muinck, P. Remon, D. Coomans, Y. Michotte & D. Slop (1991) *J. Pharm. Pharmacol.* **43**: 457-67
2. Lehr, C., J. Bouwstra, E. Schacht & E. Jungiger (1992) *Int. J. Pharm.* **78**: 43-8
3. Friedman, M. & D. Steinberg (1990) *Pharm. Res.* **7**: 313-7
4. Nuñez, J., M. Ballesteros & S. García (1991) *S.T.P. Pharm. Sci.* **5**: 313-7
5. Gürsow, A. & A. Bayhan (1991) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **17**: 2457-75
6. Bonferoni, M.C., S. Rossi, M. Tamayo, J.L. Pedraz, A. Domínguez-Gil & C. Caramella (1993) *J. Controlled Release* **26**: 119-27
7. Beaulieu, N., T.D. Cyr & E.G. Lovering. (1990) *J. Pharm. Biomed. Annal.* **8**: 583-9
8. Rizk, S., C. Duru, D. Gaudy, M. Jacob, P. Colombo & G. Massimo (1994) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **20**: 2563-74
9. Peppas, N. (1985) *Pharm. Acta Helv.* **60**: 110-1
10. Chitnis, V.S., V.S. Malshe & J.K. Lalla (1991) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **17**: 879-92