

## Liberación de Fármacos Iónicos desde Geles de derivados de Celulosa

Patricia CARREÑO\*, Virginia SÁNCHEZ y Alexis ACEITUNO

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

---

**RESUMEN.** Se midió la velocidad de liberación de sulfato de salbutamol y de diclofenaco sódico desde geles de derivados de celulosa, utilizando una celda de difusión de Franz, con el fin de evaluar el efecto de interacciones fármaco/polímero sobre este parámetro. La velocidad de liberación de un fármaco catiónico (sulfato de salbutamol) fue significativamente menor para la matriz aniónica (CMCNa). Por otra parte, la interacción electrostática entre los polímeros y el diclofenaco sódico fue despreciable, mostrando una velocidad de liberación similar desde todas las matrices estudiadas. Para ambos fármacos (salbutamol sulfato y diclofenaco sódico), el perfil de liberación se ajustó a una cinética tipo Higuchi.

**SUMMARY.** "Release Rate Of Ionic Drugs From Cellulose Derivatives Gels". To evaluate ionic drug/polymer interactions, the release rates from cellulose derivative gels of albuterol sulphate and sodium diclofenac were measured using a Franz diffusion cell. The effect of variables, such as polymer charge and ionic form (acidic or basic) of drugs was studied. Release of the cationic drug (albuterol sulphate) was greatly delayed by the anionic matrix. On the other hand, the charge interaction effect on sodium diclofenac was negligible, showing a similar release rate from all studied matrices. In the case of both drugs (albuterol sulphate and sodium diclofenac), the release pattern follows an Higuchi's kinetic.

---

### INTRODUCCIÓN

La difusión de fármacos desde geles poliméricos ha sido intensamente estudiada con el fin de desarrollar y optimizar formulaciones de liberación sostenida<sup>1-4</sup>.

Existen interacciones fármaco/polímero de varios tipos, especialmente cuando la estructura química del polímero presenta carga. Si dichas interacciones son efectivas podrían regular la velocidad y el mecanismo de transporte de manera específica e intensa, alcanzando un transporte no-Fickiano<sup>5</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue medir el grado en que una matriz de derivados de celulosa, tipo gel hidrofílico, afecta la liberación de fármacos iónicos. Las matrices estudiadas fueron dos éteres de celulosa: 2-hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC) y un derivado aniónico de celulosa: carboximetilcelulosa sódica (CMCNa).

**PALABRAS CLAVE :** Celulosa, Gel, Liberación, Diclofenaco, Salbutamol.

**KEYWORDS :** Albuterol, Cellulose, Diclofenac, Gel, Release.

Como modelos de fármacos básico y ácido se utilizaron salbutamol sulfato y diclofenaco sódico, respectivamente, los que presentan una alta solubilidad en agua. Los resultados fueron ajustados al mejor modelo cinético.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se evaluó la liberación de un fármaco catiónico (sulfato de salbutamol) y uno aniónico (diclofenaco sódico) desde geles de derivados de celulosa de aproximadamente 24.000 mPas. La selección de las matrices fue realizada de acuerdo a su polaridad y estabilidad del gel hidrofílico que forman. Los polímeros utilizados fueron los siguientes: metilcelulosa Viscontran MC 3000 P Henkel (MC), hidroximetilpropilcelulosa Viscontran HMPC 6000 Henkel (HMPC) y carboximetilcelulosa sódica grado USP (CMCNa). Todos los otros reactivos fueron grado analítico o HPLC.

### ***Preparación de los geles***

Se dispersó el hidrocoloide en agua fría <sup>6</sup>, en concentración aproximada de 2,9% para MC, 3,1% para HMPC y 2,2% para CMCNa. El fármaco (sulfato de salbutamol o diclofenaco sódico) se incorporó al gel en concentración de un 1% p/p.

### ***Medidas de viscosidad***

Se utilizó un viscosímetro Brookfield (Brookfield Engineering Laboratories, modelo RVT) para medir la viscosidad de los geles preparados 24 horas antes, con un spindle RV 6 a una velocidad de 10 rpm. La temperatura de la muestra fue mantenida a 20 °C.

### ***Estudio de liberación in-vitro***

Para este estudio se utilizó una celda de difusión de Franz. Como medio receptor se utilizó agua desgasificada y la preparación se mantuvo a  $37 \pm 1$  °C durante todo el experimento. Como membrana semipermeable se utilizó una membrana de diálisis de celulosa regenerada (cut-off PM 12-14.000). La cantidad de fármaco permeado se determinó extrayendo una alícuota de 2 mL a intervalos regulares durante 8 horas. El volumen fue reemplazado con agua desgasificada a 37 °C.

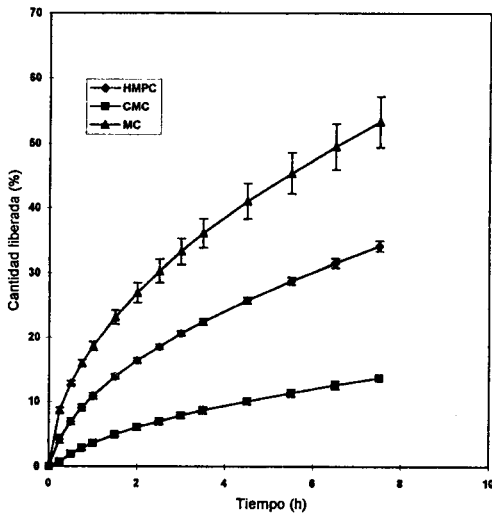
### ***Cuantificación de los fármacos***

La cantidad de sulfato de salbutamol y diclofenaco sódico de cada muestra fue determinada mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Para ello se utilizó un cromatógrafo líquido de alta resolución (Merck Hitachi) equipado con un detector UV-Vis a 229 y 280 nm para sulfato de salbutamol y diclofenaco sódico, respectivamente, con una columna analítica RP-18 (Lichrocart 125-4, Lichrospher 100 RP-18, 5 µm). La fase móvil para sulfato de salbutamol consistió en una solución de acetonitrilo-pic B-6 (90:10) <sup>7</sup> y para diclofenaco sódico una solución 22 mM de acetato de sodio pH 7, 1-acetonitrilo-metanol (52:23:25) <sup>8</sup>.

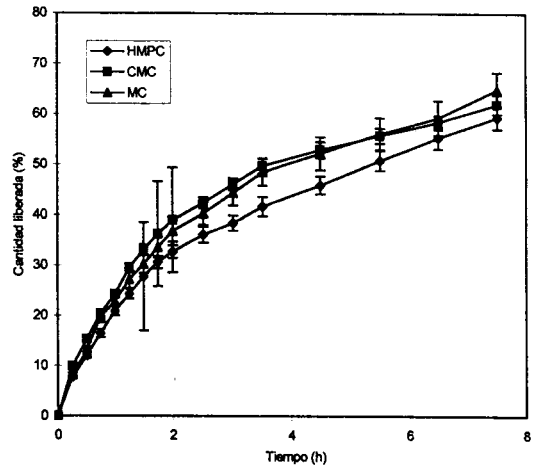
## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Se evaluó la liberación de fármacos desde los geles de HMPC, CMCNa y MC, que presentaron una viscosidad de 23.500, 23.100 y 24.500 mPas, respectivamente.

Las Figuras 1 y 2 muestran el perfil de liberación de salbutamol y diclofenaco, respectivamente. Para el salbutamol este perfil varía de acuerdo al tipo de matriz. La matriz de CMCNa libera en forma más lenta, lo cual se debería a que bajo las condiciones experimentales el salbutamol está en su forma catiónica, desarrollándose una interacción de tipo electrostática entre el fármaco y la matriz aniónica. Esto confirma la importancia de la interacción fármaco/matriz iónica descrita por Bonferoni *et al.*<sup>9</sup>. A su vez, la liberación de salbutamol desde HPMC es más lenta que desde MC, a pesar de que ambas matrices son neutras. La HPMC presenta un grupo hidroxipropilo en posición 2 del anillo piranósico<sup>10</sup> que le confiere cierta polaridad, ejerciendo un grado de atracción electrostática sobre la molécula catiónica.



**Figura 1.** Perfil de liberación de salbutamol desde geles de derivados de celulosa (n = 4).



**Figura 2.** Perfil de liberación de diclofenaco desde geles de derivados de celulosa (n = 4).

Después de 6 horas, la cantidad de salbutamol liberada desde la matriz CMCNa sólo alcanzó al 10%, mientras que desde HPMC fue de un 30%, y desde MC de un 50% de la dosis inicial.

La velocidad de liberación para el fármaco aniónico, diclofenaco sódico, desde las mismas matrices no mostró mayores diferencias. Al transcurrir 6 horas, la liberación desde todas las matrices alcanzó aproximadamente un 60% (Figura 2). Esto se debe a que no existiría interacción electrostática fármaco-matriz, comportándose todas en forma similar a la matriz neutra MC. La liberación de este fármaco es similar para los 3 geles e independiente del tipo de matriz.

Para analizar el mecanismo de liberación de los fármacos desde las diferentes matrices se calculó el orden cinético, utilizando la ecuación de Peppas<sup>11</sup>.

$$M_t / M_{inf} = K \cdot t^n$$

$M_t / M_{inf}$  = fracción de soluto liberado

K = constante cinética característica del sistema fármaco/polímero

t = tiempo de liberación

n = exponente de difusión

Se postulan los siguientes mecanismos de liberación de acuerdo al valor de  $n$ :

- $n = 0,5$  transporte Fickiano  
 $1 > n > 0,5$  transporte no-Fickiano  
 $n = 1$  orden cero

Los valores de  $n$  calculados mediante esta ecuación para la liberación de salbutamol y diclofenaco desde los geles en estudio se presentan en la Tabla 1. La liberación de salbutamol desde las matrices MC y HMPC presenta valores de  $n$  de 0,88 y 0,77, respectivamente, lo que indica que el mecanismo de liberación se aproximaría a orden cero. La liberación de salbutamol desde CMCNa, que se caracteriza por una gran interacción electrostática, presenta un valor de  $n$  cercano a 0,5 y podría ser descrito como un mecanismo de difusión tipo Higuchi.

Gel	Sulfato de Salbutamol	Diclofenaco sódico
HMPC	0,77 ± 0,05	0,61 ± 0,03
CMCNa	0,58 ± 0,04	0,54 ± 0,02
MC	0,88 ± 0,03	0,65 ± 0,05

**Tabla 1.** Orden cinético ( $n$ ), calculado mediante la ecuación de Peppas para la liberación de sulfato de salbutamol y diclofenaco sódico desde geles de celulosa. Cada valor representa el promedio ± d.e.,  $n = 4$ .

Las cinéticas de liberación de diclofenaco desde las tres matrices pueden ser descritas de acuerdo al modelo de Higuchi, dado que los valores calculados de  $n$  se aproximan a 0,5.

Con el fin de correlacionar a un modelo matemático la cinética de liberación de salbutamol desde las matrices MC y HPMC, cuyos valores de  $n$  están entre 0,5 y 1, se calcularon los coeficientes de correlación para los distintos modelos cinéticos (orden cero, orden 1 e Higuchi, Tabla 2). De acuerdo a estos resultados, la liberación de salbutamol desde estas matrices sigue el modelo cinético de la raíz cuadrada del tiempo. Generalmente, el fármaco liberado desde matrices homogéneas de un hidrocoloide se ajusta a este modelo <sup>1, 12</sup>.

Gel	Orden cero	Orden 1	Higuchi
HMPC	0,8288	0,8698	0,9398
MC	0,9241	0,9562	0,9811

**Tabla 2.** Coeficiente de correlación de diversos modelos matemáticos aplicados a la liberación de sulfato de salbutamol desde los geles HMPC y MC. Cada valor representa el promedio de  $n = 4$ .

Las constantes de velocidad de liberación de salbutamol y diclofenaco, calculadas según el modelo de Higuchi, aparecen en la Tabla 3. En el caso de salbu-

tamol, la diferencia de polaridad de las matrices afecta notoriamente esta constante. Para diclofenaco, y a diferencia de salbutamol, se observa que no existen diferencias significativas en la velocidad de liberación desde las matrices celulósicas, dado que debido a la carga negativa del fármaco la polaridad de las matrices no influye.

Gel	Sulfato de Salbutamol	Diclofenaco sódico	p < 0,05
HMPC	13,31 ± 0,56 *	21,90 ± 1,90	d.s.
CMCNa	5,72 ± 0,29 *	23,35 ± 1,37	d.s.
MC	19,96 ± 2,14 *	19,93 ± 1,65	n.s.

**Tabla 3.** Constante de liberación de Higuchi [% liberado/h<sup>1/2</sup>] de sulfato de salbutamol y diclofenaco sódico desde geles de derivados de celulosa. Promedio ± d.e., n = 4; diferencia significativa (p < 0,05) entre: (\*) geles; (d.s) fármacos; (n.s.) diferencia no significativa entre fármacos para un mismo gel.

### CONCLUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos con los polímeros estudiados, la menor velocidad de liberación se obtiene para el sulfato de salbutamol incorporado en la matriz de CMCNa. En conclusión, la carga e incluso la polaridad que presente la matriz polimérica son capaces de modular la liberación de fármacos de carga opuesta. El gel de CMCNa podría ser utilizado para retardar la liberación de fármacos catiónicos.

**Agradecimientos.** El presente trabajo ha sido financiado por la Dirección de Investigación, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile (proyecto DIUV 05/95). Los autores agradecen a las empresas Laboratorio Chile S.A., Laboratorio Recalcine S.A. y Härting S.A. por la donación de materias primas, así como la colaboración prestada por la Srta. Flor Basáez.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Babar, A., B.D. Solanki, A.J. Curie & F. Plakogiannis (1990) *Drug Develop. Ind. Pharm.* **16**: 523-40
2. Gao, P. & P.E. Fagerness (1995) *Pharmaceutic. Res.* **12**: 955-71
3. Talukdar, M., I.Vinckier, P. Moldenaers & R. Kinget (1996) *J. Pharm. Sci.* **85**: 537-40
4. Krishna, R. & J.K. Pandit (1996) *J. Pharm. Pharmacol.* **48**: 367-70
5. Upadrashta S.M., B.O. Haglund & L.O Sundelof (1993) *J. Pharm. Sci.* **82**: 1094-8
6. Vennat B., D. Gross, A. Pourrat & H. Pourrat (1991) *Drug Develop. Ind. Pharm.* **17**: 2083-92
7. Beaulieu N., T.D. Cyr & E.G. Lovering (1990) *J. Pharm. Biomed. Anal.* **8**: 583-9
8. Brent Miller, R. (1993) *J. Chromatogr.* **616**: 283-90
9. Bonferoni M.C., S. Rossi, M. Tamayo, J.L. Pedraz, A. Domínguez-Gil & C. Caramella (1993) *J. Control. Release* **26**: 119-27
10. *The Merck Index an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals* (1996) 12th. ed., Merck & Co. Inc, New Jersey, pág. 831
11. Peppas, N. (1985) *Pharm. Acta Helv.* **60**: 110-1
12. Martin, A. (1993) *Physical Pharmacy*. 4th. ed. Lea & Febiger, London, págs. 324-61