

INFLUENCIA DE LOS TENSIOSACTIVOS EN LA LIBERACION DE TEOFILINA DESDE MATRICES DE POLYOX

M. A. Mozo Casado, M.V. Margarit Bellver, M. T. Marín Boscá

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Resumen

El propósito de este estudio es investigar en primer lugar la cinética de liberación de la teofilina (T) desde comprimidos matriciales de Polyox (Polyox WSR 303, Polyox WSR 1105) y en segundo lugar estudiar el efecto de un tensioactivo aniónico como el lauril sulfato sódico (LSS) y otro catiónico como el cetil trimetil amonio (CTAB) incorporados en estas matrices hidrofílicas.

La liberación de teofilina es lenta y gradual. Los comprimidos de Polyox WSR 1105 liberaron un 80% de T después de 8 horas de ensayo, sin embargo los comprimidos de Polyox WSR 303 sólo liberaron un 40% de principio activo tras 8 horas de ensayo. Todas las formulaciones estudiadas se ajustan a una cinética de orden 0.

El LSS no tiene influencia significativa sobre el grado de liberación de T desde matrices de Polyox. El efecto del CTAB aumentó en un 10% la liberación de T desde las formulaciones de Polyox WSR 1105. El añadir un 5% de CTAB en esta formulación hizo incrementar el grado de liberación a partir de la quinta hora de ensayo.

Abstract

The purpose of this research is to investigate firstly the release kinetic of theophylline from Polyox (Polyox WSR 303, WSR 1105) matrix tablets and secondly the effect of anionic surfactant like sodium lauryl sulfate (SLS) and cationic surfactant like cetyl trimethyl ammonium (CTAB) incorporated in those hydrophilic matrices.

The release of T from Polyox is slow and gradual. Polyox WSR 1105 tablets released 80% of T after 8 hours of assay, however Polyox WSR 303 ones only achieved 40% of drug released. All the studied formulations adjust to a zero order kinetic.

The SLS have not a significant influence on the release rate of T from Polyox matrix tablets. The effect of CTAB increased in a 10% the release of T in Polyox WSR 1105 formulations. Adding 5% of CTAB made the release rate increase from the fifth hour of the assay.

Introducción

La formulación de principios activos en comprimidos utilizando polímeros hidrofílicos con elevada capacidad gelificante como excipientes base presentan una alternativa de indudable interés en el campo de la liberación controlada para la vía oral.

Cuando estas formulaciones entran en contacto con un medio acuoso se produce una rápida hidratación de las macromoléculas situadas en la interfase sólido-líquido, seguida de la formación de un lecho viscoso. A medida que el agua va penetrando en el sistema la capa de gel experimenta una expansión progresiva. Al mismo tiempo, los estratos exteriores ya completamente hidratados se van dispersando en un proceso de erosión⁽¹⁾.

Los óxidos de polietileno de alto peso molecular han sido propuestos como una alternativa a los derivados de celulosa como excipientes de comprimidos de liberación controlada. Se ha visto que las matrices de polyox producen una rápida liberación de principios activos, presumiblemente

debido a una mayor velocidad de hidratación y un mayor hinchamiento del polyox comparado con los derivados celulósicos.

Este trabajo se centra en la utilización de Polyox WSR303 y Polyox WSR 1105 y se persigue como objetivo elaborar comprimidos incorporando tensioactivos tanto catiónicos como el cetil trimetil amonio (CTAB) como aniónicos como el lauril sulfato sódico (LSS) y analizar el efecto de los mismos en la liberación del principio activo ya que pueden modificar el hinchamiento y la erosión de la matriz así como la solubilidad del principio activo^(2,3).

Materiales y métodos

En la preparación de las formulaciones estudiadas se utilizaron los siguientes materiales:

Teofilina Anhidra(T) suministrado por Guinama, Polyox WSR 303(P-303), Polyox WSR 1105 (P-1105) suministrados por Dow Chemical Company, Potasio di-Hidrógeno Fosfato(Fos) suministrado por Farma-Química Sur, Estearato magnésico(E.Mg.), Lauril Sulfato Sódico(LSS) y Cetil Trimetil Amonio(CTAB) suministrados por Guinama.

Para la elaboración de los comprimidos se mezclan el principio activo y los excipientes en un mortero, los cuales previamente han sido tamizados con un tamiz de 200 µm. Luego se comprimen a una presión de 4 tons durante 3 minutos en una prensa hidráulica.

Se prepararon 10 fórmulas, siendo su composición la que se recoge en la Tabla 1. Los comprimidos tienen un peso final de 500 +/- 2mg.

Los estudios de disolución se llevaron a cabo de forma manual utilizando el equipo II (paletas) de la USP24. Para impedir que los comprimidos se adhirieran al fondo del vaso, se introducen en unos cestillos de PVC

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
T	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
P-303	30	30	30	30	30	---	---	---	---	---
P-1105	---	---	---	---	---	30	30	30	30	30
Fos	19	14	9	14	9	19	14	9	14	9
E.Mg.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
LSS	---	5	10	---	---	---	5	10	---	---
CTAB	---	---	---	5	10	---	---	---	5	10

Tabla 1. Composición porcentual de las formulaciones

que no interfieren en el análisis espectrofotométrico de las muestras.

Cada fórmula se analizó por sextuplicado durante 8 horas y las muestras se tomaron a intervalos variables. Todas las muestras se filtraron a través de filtros de celulosa (Whatman nº1) y la concentración del principio activo se determinó usando un espectrofotómetro UV-visible a la longitud de onda de 271 nm (Perkin Elmer lambda 2).

Condiciones del ensayo:

- Medio de disolución: 900 ml tampón fosfato pH=7,5
- Velocidad de agitación: 100 +/- 1 rpm
- Temperatura: 37°C

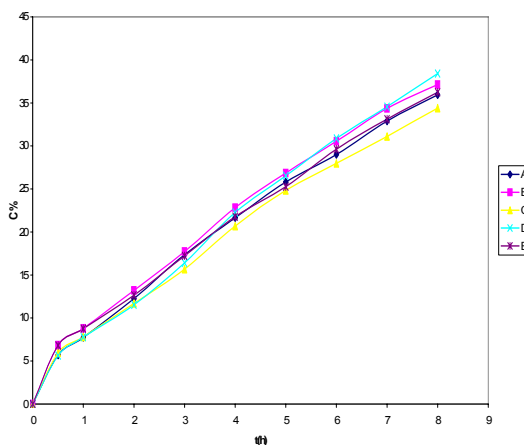


Figura 1. Perfil de disolución de las formulaciones con Polyox WSR 303

Los datos de disolución se ajustan a una ecuación cinética de orden 0 ($\% \text{disuelto} = k_0 \cdot t$) y se calcula el ABC (área bajo curva) y ED% (eficiencia de disolución).

Resultados y discusión

Las figura 1 muestra los perfiles de disolución de T desde los comprimidos de Polyox WSR 303 en su formulación base(A) y con un 5 y 10% de LSS (B,C) y CTAB (D,E).

En la figura 2 se exponen los perfiles de disolución de T de los comprimidos de Polyox WSR 1105 también en su formulación base (F) y con un 5 y 10% de LSS (G,H) y CTAB (I,J).

La liberación de T desde los comprimidos de Polyox es lenta y progresiva. Los comprimidos de P-1105 llegan a liberar hasta un 90% de la T que contienen. Sin embargo, los de P-303 sólo llegan a liberar un 40% de la T tras 8 horas de ensayo. En todos los casos los datos de liberación se ajustan a una cinética de orden 0.

Influencia de los tensioactivos:
Por lo general, los tensioactivos promueven la disolución de los

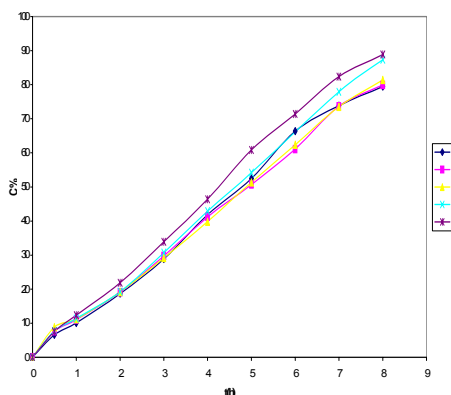


Figura 2. Perfil de disolución de las formulaciones con Polyox WSR1105

fármacos contenidos en los comprimidos. Este efecto se atribuye a que el agua penetra a través de los capilares de la matriz del comprimido por diferencia de presión existente a lo largo de la entrada de cada capilar. Además una vez que el fármaco es liberado y situado en el medio de disolución juegan un papel importante en la solubilización del fármaco.

El LSS en las formulaciones estudiadas no tiene un efecto significativo sobre la liberación de T desde los comprimidos

Fórmula	Orden 0			Orden 1			Ecuación de Higuchi		
	Pendiente	Intercepto	R ²	Pendiente	Intercepto	R ²	Pendiente	Intercepto	R ²
A	4.1015	4.285	0.9942	-0.0538	4.5829	0.9955	0.0739	0.3092	0.9693
B	4.1614	5.1517	0.9949	-0.0558	4.5770	0.9934	0.0721	0.2706	0.9719
C	3.8824	4.2728	0.9951	-0.0506	4.5821	0.9939	0.0777	0.3	0.9665
D	4.4876	3.3512	0.9966	-0.0589	4.5923	0.9968	0.0682	0.3779	0.9519
E	4.0095	5.0095	0.9975	-0.0534	4.5776	0.9933	0.0748	0.2688	0.9696
F	10.3832	-0.0815	0.9937	-0.1981	4.7264	0.9614	0.03	0.5646	0.9107
G	10.0916	0.5726	0.9974	-0.1925	4.7197	0.9479	0.031	0.5409	0.9137
H	10.1661	0.5829	0.9964	-0.1976	4.7277	0.9391	0.0306	0.5448	0.9072
I	10.9303	-0.2226	0.9972	-0.2406	4.7876	0.914	0.0284	0.5707	0.8937
J	11.4635	0.7103	0.996	-0.2608	4.7955	0.9348	0.0273	0.5364	0.92

Tabla 2. Estudio cinético de las formulaciones

matriciales.

Por otro lado, el CTAB en las formulaciones de P-1105 produce un aumento de un 10% en la liberación de T con respecto a la fórmula base. En las formulaciones de este polímero con un 5% de CTAB el aumento en la velocidad de liberación sobrevino a partir de la 5ª hora de ensayo, siendo el aumento más gradual en las de un 10% de CTAB.

Conclusiones

1. La liberación de T desde matrices de Polyox es lenta y gradual ajustándose a una cinética de orden 0.
2. El LSS no tiene un efecto significativo sobre la liberación de T desde matrices de Polyox.
3. El CTAB aumenta la liberación de T en matrices Polyox WSR 1105 en un 10% sobre la fórmula base.

Bibliografía

1. Vila Jato, J.L. *Tecnología Farmacéutica*, Vol II. Ed. Síntesis. Madrid España. (1997)
2. Chattaraj, S. And Das, S. *Effect of formulation variables on dissolution Profile of Siclofenac Sodium from Ethyl- and Hydroxipropylmetyl Cellulose Tablets*. Drug Dev. Ind. Pharm. 22(7),555-559 (1996)
3. Efentakis, M., Vlachou, M. y Choulis, N.H. *Effects of excipients on swelling and drug release from compressed matrices*. Drug Dev. Ind. Pharm.23,1,107-112 (1997).
4. Khan, G.M. Zhu, J. *Studies on drug release kinetics from ibuprofen, carbomer hydrophilic tablets: influence of co-excipients on release rate of the drug*. J. Control Release. 57, 197-203 (1999)

Autor de contacto

María Teresa Marín Boscá
E-mail: mtmarin@ugr.es
Universidad de Granada
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia. Campus de Cartuja

Comentario [B1]:

