

ESTUDIO DEL EQUILIBRIO Y CINÉTICA DE ADSORCIÓN DEL ÁCIDO 5-AMINO SALICÍLICO POR HALLOISITAS EN VISTAS AL CONTROL DE LA LIBERACIÓN DEL FÁRMACO

María Teresa Viseras¹, Pilar Cerezo¹, Carola Aguzz², Ángeles Garcés¹ y César Viseras¹.

1. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Campus de Cartuja s/n, 18071. Granada. España.
2. Dipartimento di Chimica Farmacéutica. Università degli Studi di Pavia. Italia.

Resumen / Abstract

El proceso por el que el ácido 5-amino salicílico (antiinflamatorio empleado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino) en solución acuosa, es retenido por dos filosilicatos tubulares (halloisitas) comprende un solo mecanismo sencillo de adsorción-desorción, reversible y ajustado a una cinética de orden uno respecto de la concentración de ácido 5-amino salicílico en solución y asimismo de orden uno respecto la fracción de cubrimiento (θ) de la superficie del adsorbente y de $(1 - \theta)$; lo que se confirma al estudiar las isothermas de equilibrio n^s (moles de 5-amino salicílico retenido/g de halloisita) vs. C/C_0 (concentración relativa de equilibrio de la fase líquida).

The process by which 5-aminosalicylic acid (anti-inflammatory using for treatment of inflammatory bowel disease) in water solution, is retained by two tubular silicates (halloysites) involved a reversible, simple and single mechanism of adsorption-desorption which conforms to a kinetic equation of unity partial order in both the 5-aminosalicylic acid concentration in solution, the coverage fraction (θ) of the adsorbing surface and $(1 - \theta)$ that is confirmed when the equilibrium isotherms, n^s (moles of 5-aminosalicylic acid retained/ g of halloysite) vs. C/C_0 (equilibrium relative concentration in solution) have been studied.

Introducción

Los compuestos derivados del 5-aminosalicílico (5-ASA) constituyen el tratamiento principal de

las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn). La búsqueda de nuevas formas de administración oral que permitan una liberación controlada del 5-ASA (1), nos lleva al estudio de nuevos soportes de adsorción del fármaco, como el empleo de un polimorfo del caolín (halloisita) que en los últimos años se ha propuesto como excipiente de interés en la elaboración de formas farmacéuticas de liberación modificada (2, 3). El estudio del equilibrio y cinética de adsorción del sistema fármaco-arcilla constituyen el primer paso para el futuro desarrollo de formas farmacéuticas que permitan modificar la liberación del 5-ASA (4, 5).

Materiales y Métodos

Se emplearon dos muestras de polimorfo del caolín (halloisita); una de origen español (HLC) y otra de origen neocelandés (HLNZ). Las muestras de arcilla se desecaron a 60°C, y tras pulverización se seleccionó el intervalo de tamaño de partículas 125-250 μm .

Estudios de equilibrio

Se pusieron en contacto cantidades fijas de las dos halloisitas (0.25g), pesadas en balanza de precisión (balanza AB204-S de Mettler Toledo®), con soluciones acuosas de 5-ASA de concentraciones decrecientes (200, 150, 100, 90, 80, 70, 65, 60, 55, 50, 40, 30, 20, 10, 0 ppm), en celdas de adsorción (frascos de 25ml de vidrio Pyrex® con cierre hermético). Cada celda se mantuvo en agitación a 150 rpm durante 7 días a distintas temperaturas (25°, 35° y 45° C),

con ayuda de un sistema de agitación (Flask Shaker Gallenkamp). Pasado este tiempo, se determinaron los parámetros relevantes en el proceso de adsorción que permitieron construir las correspondientes isothermas de equilibrio para cada una de las halloisitas empleadas.

Estudios cinéticos

Se llevaron a cabo empleado el dispositivo de disolución (USP 2004 tipo II). Se dispusieron en cada vaso del aparato 5g de soporte (el estudio cinético se ha llevado a cabo, hasta ahora, sólo con HLC) en 500ml de solución de fármaco (200ppm de 5-ASA). Se mantuvieron a distintas temperaturas (25°, 35° y 45°C) durante 24 horas, determinando la concentración de fármaco a 297nm, a distintos tiempos; lo que permitió construir la correspondiente isoterma cinética de retención del 5-ASA en HLC.

Resultados y Discusión

Equilibrio del proceso: Isothermas de retención

Las isothermas de adsorción del 5-ASA en solución acuosa por las muestras de halloisita se representan gráficamente como n^s (moles de 5-ASA retenidos/g de halloisita) frente a C/C_0 (concentración relativa de equilibrio de la fase líquida), siendo definidas satisfactoriamente en el intervalo $0 \leq C/C_0 \leq 1$ (Figuras 1 y 2, para HLC y HLNZ, respectivamente).

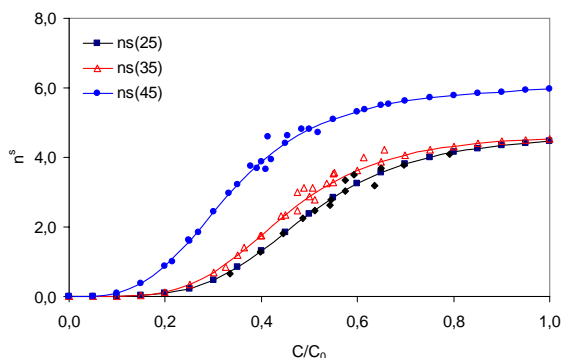


Figura1. Isotherma de adsorción 5-ASA/HLC.

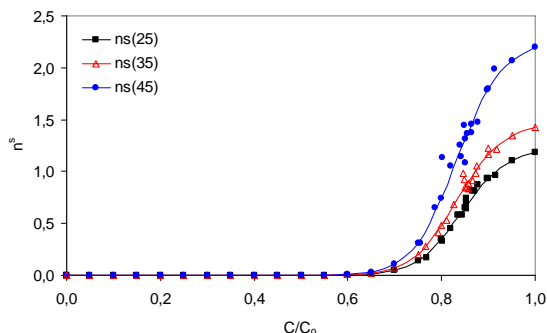


Figura 2. Isotherma de adsorción de 5-ASA/HLNZ.

A la vista de las isothermas, de su forma y disposición cabe deducir:

1. Se trataba de isothermas del tipo S de la clasificación de Giles, lo que sugiere escasa afinidad del adsorbente por el soluto.
2. Los datos que conformaban dichas isothermas se ajustaban a una ecuación exponencial del tipo: $-dC/dt = K_a \cdot C^n \cdot (1-\theta) - K_d \cdot \theta$
3. La retención del 5-ASA se iniciaba a valores más bajos de (C/C_0) en la halloisita española (HLC).
4. La capacidad de cambio, referida al fármaco aumentaba con la temperatura, según se deduce de la meseta final de cada una de las isothermas. Dicha meseta es más evidente en HLC que en HLNZ, lo que sugiere que en el primer caso, el proceso de retención ha progresado más hacia la saturación de los centros activos de la arcilla.

Cinética del proceso

La isoterma cinética de retención del 5-ASA por la halloisita española aparece representada en la figura 3, como cantidad de HLC retenida frente al tiempo.

El estudio de los datos que conforman la isoterma cinética revela que la retención transcurre siguiendo un proceso global condicionado por un solo proceso sencillo de adsorción/desorción, reversible de orden uno respecto de C ; y asimismo de orden uno respecto de θ y $1-\theta$.

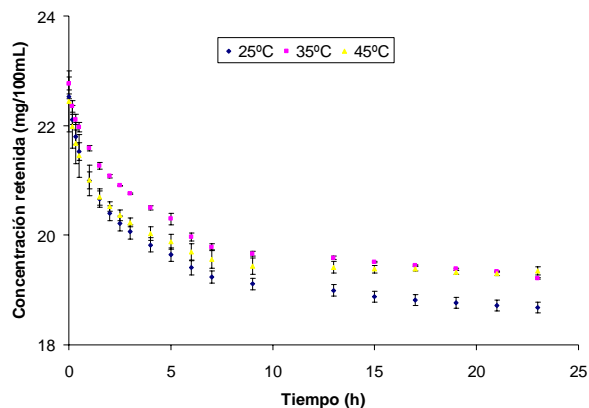


Figura 3. Isotermas cinéticas del 5-ASA en HLC.

Bibliografía

1. Friend, D.R. New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, 247 (2005).
2. Levis, S.R. y Deasy, P.B. Use of coated microtubular halloysite for the sustained release of diltiazem hydrochloride and propranolol hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutics*, 253, 145 (2003).
3. Levis, S.R. y Deasy, P.B. Characterisation of halloysite for use as a microtubular drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 243, 125 (2002).
4. Valenzuela, C.; Navarrete, A., Stitou, M. y Cuerda, E. Retention of progesterone by four carbonaceous materials: study of the adsorption kinetics. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical Eng. Aspects*, 224, 135 (2003).
5. Valenzuela, C.; Navarrete, A., Stitou, M. y Cuerda, E. Retention of progesterona by four carbonaceous materials. Study of the adsorption equilibrium. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical Eng. Aspects*, 237, 7 (2004).

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto MAT2003-06606, del Ministerio de Ciencia y Tecnología y ha sido posible además gracias a la Beca Predoctoral de formación de Doctores de la Junta de Andalucía que disfruta la licenciada María Teresa Viseras.

Autor de contacto:

María Teresa Viseras Iborra

tviseras@ugr.es

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

Campus de Cartuja, s/n, 18071

Granada

958-249551

958-248958