

# INFLUENCIA DEL pH Y FUERZA IÓNICA DEL MEDIO DE DISOLUCIÓN SOBRE EL PROCESO DE LIBERACIÓN DE COMPLEJOS DE MORFINA

J. Álvarez-Fuentes<sup>1</sup>, M.A. Holgado<sup>1</sup>, J.E. Peris<sup>2</sup>, A. Iruín<sup>1</sup>, M. Fernández-Arévalo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Fac. Farmacia, Univ. Sevilla, Profesor García González nº 2, 41012 Sevilla, España

<sup>2</sup>Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Fac. Farmacia, Univ. Valencia, Burjassot, 46100 Valencia, España

## Introducción

Desde hace varios años nuestro grupo de investigación ha venido empleando Eudragit® L30D, copolímero aniónico de solubilidad pH-dependiente, como vehículo en la elaboración de complejos poliméricos de morfina. Así, usando la técnica patentada por la Universidad de Sevilla (nº P9401748), se introduce el fármaco en la estructura polimérica obteniéndose un producto que controla por sí mismo la liberación del fármaco (1-3). Estudios posteriores han mostrado la versatilidad del producto para ser procesado bajo diferentes formas de dosificación y desarrollar diversos sistemas de liberación controlada de morfina de administración oral.

## Objetivos

Dada la naturaleza de la interacción que origina el complejo de morfina y las características de solubilidad del polímero (soluble por encima de valores de pH de 5.5 unidades), en el presente trabajo se investigan las influencias de la fuerza iónica y del pH del medio de disolución sobre el proceso de liberación del fármaco. Así, se establece un diseño de experimentos en el que fijando determinados valores de pH, se estudia, para cada uno de ellos, un intervalo de valores de fuerza iónica (tabla 1).

Exp.	pH	Fuerza iónica
1	1.2	0.2
2		0.1
3		0.01
4	5.0	0.2
5		0.1
6		0.01
7		0.005
8	6.8	0.2
9		0.1
10		0.01
11		0.006
12	7.5	0.2
13		0.1
14		0.01
15		0.008

Tabla 1. Condiciones de pH y fuerza iónica de los medios empleados en las diferentes experiencias.

## Materiales y Métodos

### Materiales

Eudragit® L30D fue cedido por *Degüssa Iberia (Barcelona, España)*. Morfina clorhidrato se obtuvo de *Alcaliber, S.A. (Madrid, España)*. Di-sodio hidrógeno fosfato anhidro, sodio di-hidrógeno fosfato, sodio cloruro y ácido clorhídrico de *Panreac Química, S.A. (Barcelona, España)*.

### Métodos

#### Ensayos de disolución *in vitro*.

Los ensayos de liberación se llevaron a cabo a  $37 \pm 0.5$  °C durante 4 horas, empleando el aparato 1 de disolución para comprimidos y cápsulas descrito en U.S.P. 26 (*Turu Grau*, mod. D-6) con una velocidad de 50 rpm.

Como medio de disolución se emplearon soluciones tampón di-sodio hidrógeno fosfato anhidro/sodio di- hidrógeno fosfato para los pH 5.0, 6.8 y 7.5 unidades, y cloruro sódico/ácido clorhídrico para el pH 1.2 unidades, ajustando en cada caso la fuerza iónica con cloruro sódico.

Para comparar los perfiles de disolución obtenidos para cada fuerza iónica, dentro de un mismo valor de pH, se utilizaron los factores de similitud y de diferencia,  $f_2$  y  $f_1$ , respectivamente; se trata de un método matemático, simple e independiente del proceso de disolución, propuesto, inicialmente, por Moore y Flanner y aceptado por la FDA (4-6).

Las expresiones matemáticas necesarias para calcular  $f_1$  y  $f_2$  son:

$$f_1 = [\sum (|R_t - T_t|) / \sum R_t] \cdot 100$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 / (1 + (\sum (R_t - T_t)^2) / n)^{1/2}] \cdot 100 \}$$

donde  $R_t$  y  $T_t$  representan los porcentajes de fármaco disueltos a un tiempo  $t$  para la formulación de referencia y formulación problema, respectivamente.

Un valor comprendido entre 50 y 100 para  $f_2$  es indicativo de similitud de curvas; cuanto más alto

es el valor de  $f_2$  más superponibles se pueden considerar los perfiles.

### Resultados y Discusión

En la tabla 2 se indican los valores obtenidos para el factor  $f_2$ , tomando siempre como perfil de referencia el obtenido a mayor fuerza iónica, 0.2, para cada valor de pH.

	Fuerza iónica	$f_2$
pH = 1.2	0.1	52.94
	0.01	68.89
pH = 5.0	0.1	40.55
	0.01	24.80
	0.005	21.37
pH = 6.8	0.1	57.95
	0.01	28.04
	0.006	25.59
pH = 7.5	0.1	55.87
	0.01	25.95
	0.008	24.10

Tabla 2. Valores obtenidos para  $f_2$  tomando como referencia, para cada valor de pH, los perfiles obtenidos a valor de fuerza iónica de 0.2.

Las figuras 1-4 muestran los perfiles de liberación obtenidos en medios de disolución de diferentes fuerzas iónicas para cada uno de los valores de pH estudiados; 1.2, 5, 6.8 y 7.5 unidades, respectivamente.

Si se considera la premisa establecida por la FDA respecto a que valores de  $f_2$  comprendidos entre 50 y 100 corresponden a perfiles de liberación similares, la influencia de la fuerza iónica es diferente según el valor de pH en que nos encontremos:

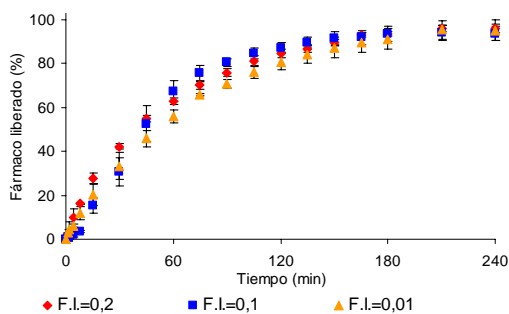


Figura 1. Perfiles de disolución obtenidos a pH 1.2 y los valores de fuerza iónica indicados.

A valor de pH 1.2, inferior al valor de solubilidad del polímero Eudragit® L (por encima de 5.5 unidades) puede asumirse que los perfiles de

liberación obtenidos a diferentes fuerzas iónicas son similares. A este pH no se aprecia influencia de la fuerza iónica, ni en el intervalo fisiológico, 0.11 – 0.14 (7), ni por encima o por debajo del mismo.

Sin embargo, el comportamiento de disolución es diferente a valores de pH superiores al del valor de solubilidad del Eudragit® L.

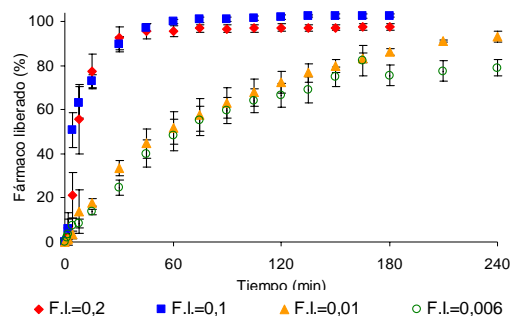


Figura 2. Perfiles de disolución obtenidos a pH 6.8 y los valores de fuerza iónica indicados.

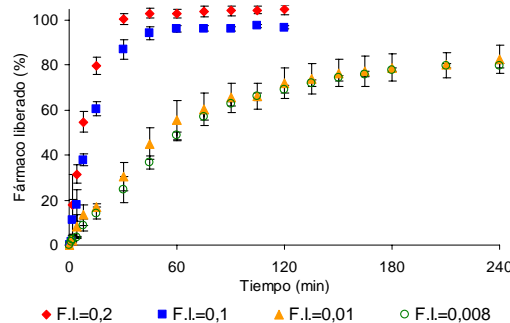
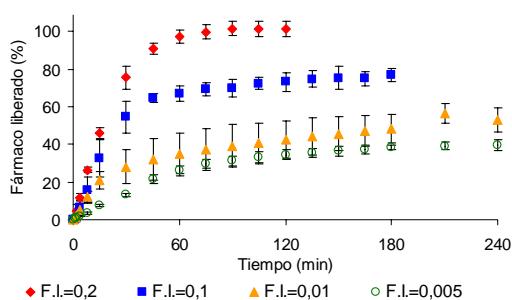


Figura 3. Perfiles de disolución obtenidos a pH 7.5 y los valores de fuerza iónica indicados.

A ambos valores de pH, 6.8 y 7.5 unidades, pueden considerarse similares los perfiles de liberación obtenidos a valores de fuerza iónica fisiológica y ligeramente superiores, 0.1 y 0.2, respectivamente. Por el contrario, el comportamiento de disolución del complejo a valores de fuerza iónica inferiores al intervalo fisiológico (< 0.1) es diferente, según los valores de  $f_2$ . A estos valores de pH, el polímero puede considerarse soluble, dejándose notar la influencia del factor fuerza iónica aunque sólo entre los valores extremos del intervalo estudiado.

La situación es algo diferente si los ensayos de disolución se efectúan a un valor de pH de 5.0

unidades, sólo ligeramente inferior al valor de solubilidad del polímero.



**Figura 4.** Perfiles de disolución obtenidos a pH 5.0 y los valores de fuerza iónica indicados.

Como se observa en la figura 4 y se indica en la tabla 2, no aparece similitud entre el perfil de referencia (fuerza iónica 0.2) y ninguno de los obtenidos a los otros valores de fuerza iónica estudiados (0.1, valor comprendido en el intervalo fisiológico, 0.01 y 0.005, valores muy por debajo del intervalo fisiológico de fuerza iónica). Esta situación puede deberse a que nos encontramos muy cerca del valor de pH a partir del cual el polímero empieza a solubilizarse (5.5 unidades) pudiendo influir este hecho en la aparición de tres diferentes comportamientos de disolución: a fuerza iónica fisiológica, a valores superiores y a valores inferiores.

Así, se puede concluir afirmando que:

- I) El comportamiento de disolución del producto desarrollado, complejo polimérico de morfina, no se ve influenciado por la fuerza iónica del medio de disolución cuando nos encontramos a valores de pH claramente inferiores al de solubilidad del polímero.
- II) El parámetro fuerza iónica, sí tiene influencia sobre el perfil de liberación de morfina cuando el pH del medio de disolución es superior a 5.5, valor por encima del cual el Eudragit® L empieza a ser soluble.
- III) Como se aprecia en las figuras 3 y 4, e indican los valores de  $f_2$  recogidos en la tabla 2, el comportamiento de disolución del complejo de morfina no varía a valores de fuerza iónica por encima de 0.1, extremo inferior del intervalo fisiológico de fuerza iónica, 0.1 – 0.14.

## Bibliografía

1. A.M. Rabasco, M. Fernández-Arévalo, J. Álvarez-Fuentes, M.A. Holgado, I. Caraballo, nº P9401748.
2. J. Álvarez-Fuentes, M. Fernández Arévalo, M. A. Holgado, I. Caraballo, J.M. Llera, A. M. Rabasco. Drug Dev. Ind. Pharm. 20 (5), 2409, (1994).
3. M. Fernández-Arévalo, I. Caraballo, M. Millán, M.A. Holgado, C. Sánchez-Lafuente, A.M. Rabasco, J. Álvarez-Fuentes. S.T.P. Pharma Sciences, 12 (5), 334, (2002).
4. J.W. Moore, H.H. Flanner, Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles, Pharm. Tech., 20, 64 (1996).
5. J.H. Lin, S.J. Liaw, On the assessment of similarity of drug dissolution profiles – A simulation study, Drug Information J., 31, 1273 (1997).
6. D. Ramírez Alcántara, Ll. Soler Ranzani, M. García Rovira, A. Boix Montañés, Dissolution profiles comparisons of pharmaceutical equivalentes, V Congreso de la SEFIG, 177, Valencia 2001.
7. M.C. Bonferoni, S. Rossi, F. Ferrari, E. Stavik, A. Pana-Romero, C. Caramella, Factorial analysis of the dissolution medium on drug release from carrageenan-diltiazem complexes, AAPS Pharm. Sci, Tech., 1 (2), (2000).