

EFECTO DE LA VELOCIDAD DE AGITACIÓN SOBRE LA LIBERACIÓN DE TEOFILINA A PARTIR DE MATRICES ELABORADAS CON CAMMA

Adriana Ruiz Correa^{*a}, Carmen Ferrero Rodríguez*, M^a Antonia García Márquez*, M^a Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros*

*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, C/ Prof. García González nº 2, 41012 Sevilla (España). (e-mail: mrosa@us.es)

^aDepartamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Antioquia, Calle 67 No. 53-108 Medellín, Antioquia (Colombia).

Resumen / Abstract

Se evaluó el efecto de la velocidad de agitación (25, 50, 75 y 100 rpm) sobre la liberación, en gradiente de pH, de teofilina a partir de comprimidos matriciales elaborados con los copolímeros CAMMA. Mientras CAMMAO mostró un aumento de la liberación al incrementar la velocidad de agitación, para CAMMAL la liberación del fármaco fue prácticamente independiente de la velocidad de agitación en el intervalo 50-100 rpm. Por tanto, las matrices elaboradas con CAMMAL podrían considerarse más resistentes a la motilidad gastrointestinal.

The effect of the rotational speed (25, 50, 75 y 100 rpm) on theophylline release in pH gradient from CSMMA matrix tablets was evaluated. Drug release from OD-CSMMA matrices increased with the increase in agitation speed. However, for FD-CSMMA matrices, drug release was nearly independent of the rotational speed at 50-100 rpm. Therefore, FD-CSMMA matrices might be more resistant to gastrointestinal tract motility.

Introducción

CAMMA es un copolímero obtenido por copolimerización de injerto de metacrilato de metilo sobre carboximetilalmidón de patata y, posteriormente, secado en estufa de vacío (CAMMAO) o por liofilización (CAMMAL) (1), que puede formar matrices inertes que prolongan la liberación de teofilina (2, 3). El objetivo de este trabajo es determinar el efecto de la velocidad de agitación sobre la liberación de teofilina, en gradiente de pH, a partir de matrices elaboradas con los dos derivados del CAMMA, con el fin de conocer "in vitro" el comportamiento de estos sistemas frente a la motilidad gastrointestinal.

Materiales y Métodos

Se prepararon mezclas (mezclador de doble cono Retsch, Haan, Alemania) con un contenido de 64% de copolímero (CAMMAO o CAMMAL, lotes SS03), 35 % de teofilina anhidra (lote 0101072, Roig Pharma, Terrasa, España) y 1% de ácido esteárico (lote 0055003, Pulcra, Barcelona, España). Las mezclas se comprimieron (máquina de comprimir Bonals AMT 300, Barcelona, España) para obtener comprimidos de 500 mg de peso, 12 mm de diámetro y resistencia a la rotura entre 90-100 N. Los ensayos de liberación se realizaron con cestillos (aparato de disolución tipo 1 automatizado Aidec, Barcelona, España) a cuatro velocidades de agitación: 25, 50, 75 y 100 rpm. Con objeto de simular las condiciones *in vivo*, se usaron los siguientes medios de disolución (500 ml) en orden creciente de pH: solución de ácido clorhídrico pH 1.2 (1.5 h) y tampones fosfato pH 2.5 (1.5 h), 4.5 (1.5 h), 7.0 (3 h) y 7.5 (1 h). La cantidad de teofilina disuelta se determinó por espectrofotometría (Hewlett Packard 8452A diode array UV-VIS, Waldbronn, Alemania) a 272 nm.

Resultados y Discusión

En la Figura 1 se aprecia un aumento de la liberación de teofilina con el incremento en la velocidad de agitación a partir de las matrices con CAMMAO. Sin embargo, en las matrices con CAMMAL, este aumento sólo se observó al pasar de 25 a 50 rpm. Para cualquier velocidad de agitación, las matrices con el derivado liofilizado liberan el fármaco de forma más lenta que su homólogo secado en estufa, como ya se demostró en estudios realizados en agua (3).

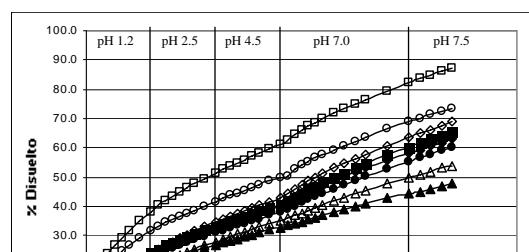


Figura 1. Perfiles de liberación de teofilina a partir de matrices con CAMMAO (símbolos vacíos) y CAMMAL (símbolos llenos) a 25 (▲), 50 (◆), 75 (●) y 100 (■) rpm.

A velocidades de agitación superiores a 50 rpm, los perfiles de liberación de ambos productos muestran un aspecto discontinuo al cambiar a pH 7.0 (Figura 1). La ionización de los grupos carboxilos de los copolímeros a estos valores de pH podría ser la causa de la relajación de las cadenas y el aumento de la liberación de teofilina.

Tabla 1. Ajuste de las ecuaciones de Higuchi y Korsmeyer a los datos de liberación de teofilina.

rpm	E. Higuchi			E. Korsmeyer		
	$k(\text{min}^{-1/2})$	r^2	n	$k'(\text{min}^{-n})$	r^2	
CAO	25	0.025	0.993	0.60	0.012	0.999
	50	0.033	0.989	0.61	0.015	0.998
	75	0.029	0.995	0.45	0.041	0.996
	100	0.035	0.996	0.46	0.047	0.995
CAL	25	0.022	0.998	0.55	0.016	0.999
	50	0.028	0.990	0.56	0.018	0.997
	75	0.026	0.983	0.51	0.022	0.991
	100	0.027	0.986	0.50	0.025	0.993

Tabla 2. Ajuste de la ecuación de Peppas modificada a los datos de liberación de teofilina.

rpm	E. Peppas			
	$k_d(\text{min}^{0.44})$	$k_r(\text{min}^{0.88})$	r^2	
CAO	25	0.017	1.15E-03	1.000
	50	0.022	1.43E-03	0.997
	75	0.036	4.51E-04	0.995
	100	0.064	-7.35E-04	1.000
CAL	25	0.022	5.63E-04	1.000
	50	0.017	1.41E-03	0.997
	75	0.010	1.59E-03	0.996
	100	0.013	1.55E-03	0.994

Las ecuaciones cinéticas de Higuchi (4), Korsmeyer (5) y Peppas modificada (6) se ajustaron a los datos de liberación (Tablas 1 y 2). Para ambos copolímeros, el mejor ajuste se obtuvo para la velocidad de agitación de 25 rpm, debido a la discontinuidad a pH 7 en el resto de los perfiles de disolución. Al tratarse de matrices inertes, el mecanismo de liberación fundamental

es la difusión, cuya importancia se incrementa a medida que aumenta la velocidad de agitación en el caso de los comprimidos con CAMMAO ($n \approx 0.45$, $k_d > k_r$), coincidiendo con Wu y col. (7). En el caso de las matrices con CAMMAL, el incremento en la velocidad de agitación trae consigo un ligero aumento en el componente de relajación (k_r), aunque la difusión sigue siendo el mecanismo predominante ($n \approx 0.50$, $k_d > k_r$).

Conclusiones

El incremento de la velocidad de agitación ocasiona un aumento en la liberación de teofilina a partir de las matrices con CAMMAO, mientras que en aquellas con CAMMAL la liberación es independiente de este factor entre 50 y 100 rpm. Dado que no existen diferencias importantes en el mecanismo de liberación de ambas matrices, podría considerarse al derivado CAMMAL como el más resistente a la motilidad gastrointestinal. Un estudio posterior en animales de experimentación servirá para comprobar esta afirmación.

Bibliografía

- Castellano, I., Gurruchaga, M. y Goñi, I., J. Carbohydr. Polym., 34, 83 (1997).
- Ferrero, C. y Jiménez-Castellanos, M.R., Int. J. Pharm., 248, 157 (2002).
- Ferrero, C., Bravo, I. y Jiménez-Castellanos, M.R., J. Control. Rel., 92, 69 (2003).
- Higuchi, T., J. Pharm. Sci., 52 (12), 1145 (1963).
- Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P. y Peppas, N.A., Int. J. Pharm., 15, 25 (1983).
- Peppas, N.A. y Sahlin, J.J., Int. J. Pharm., 57, 169 (1989).
- Wu, Y., Kildsig, D.O. y Ghaly, E.S., Pharm. Dev. Tech., 9 (1), 25 (2004).

Agradecimientos

Este trabajo forma parte del proyecto MAT 2001-3874-C02-01 del Ministerio de Ciencia y Tecnología y se realizó con la ayuda de una beca de la A.E.C.I.