

Estudio de diferentes proporciones de quitosán y carboximetilcelulosa para el desarrollo de complejos polielectrolíticos que logren la liberación sostenida de claritromicina en comprimidos

Guarnizo Herrero Víctor ^{*1}, Torrado Salmerón Carlos², Torrado Durán Santiago²

¹ Departamento de Ciencias y Tecnologías Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. Sergio Livingston P. 1007. Santiago de Chile.

² Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Plaza Ramón y Cajal s/n. Madrid 28040.

*Correspondencia: victor08@ucm.es

1. Introducción

La combinación de diferentes proporciones de quitosán (CS) y carboximetilcelulosa (CMC) permite desarrollar complejos polielectrolitos que nos permiten la liberación sostenida de fármacos. El objetivo de este estudio es crear comprimidos con diferentes proporciones de (CS) y (CMC) que permitan obtener diferentes perfiles de liberación sostenida de Claritromicina (CL). La (CL) es un antibiótico oral de amplio espectro pero que está en la primera línea de tratamiento para el *Helicobacter pylori*. La (CL) es poco soluble (Clase II) y su solubilidad depende del pH del medio. Los sistemas de liberación sostenida podrían mejorar la eficacia frente al tratamiento del *Helicobacter pylori*.

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales

Chitosán de alto peso molecular (CS) y carboximetilcelulosa sódica (CMC) de alta viscosidad se adquirieron de Sigma-Aldrich (Saint Louis, MO, EE. UU.). La claritromicina (CL) fue proporcionada por Normon Pharmaceutical Co., Ltd (Madrid, España). Todos los demás reactivos y productos químicos utilizados fueron de calidad analítica.

2.2. Elaboración de comprimidos de Claritromicina

Se mezcló en mortero la cantidad del principio activo con las diferentes proporciones de CL,

CS y celulosa en proporciones: CL: (CS) 80: (20), 60: (40), 40: (60). Y comprimidos con complejos polielectrolíticos conteniendo diferentes proporciones de CL: (CS: CMC) 80: (18: 2), 80: (10:10), 40: (54: 6) y 40 : (30:30). El peso de los comprimidos se ajustó a 50 mg y 40-80 N de dureza.

2.3. Estudios de liberación *in vitro*

La evaluación se realizó en un baño de disolución (Vankel® VK 700). Se siguió método USP en aparato tipo II a 37 °C, con una velocidad de rotación de 50 rpm y 500 mL de tampón acetato (pH 4.2). Se extraen muestras de 5 mL a los tiempos de 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 min y se filtró a través de un filtro de 0,45 µm (Acrodisc®; Nueva York, EE. UU.). La cantidad de claritromicina se determinó mediante método HPLC.

2.4. Evaluación de los complejos polielectrolitos

Los resultados se analizaron de acuerdo con la ecuación de Korsmeyer-Peppas para $M_t / M_\infty < 0,6$, que se expresan mediante la siguiente ecuación: $M_t / M_\infty = K_d t^n$. Donde M_t / M_∞ es la fracción de fármaco liberada en el tiempo t (h), K_d (h⁻¹) es la constante de disolución y n es un exponente de difusión característico de la liberación en función del tiempo t . Para las evaluaciones matemáticas, caracterizamos la cinética de liberación del fármaco ajustando la liberación estándar al modelo de orden cero [2,3].

3. Resultados y Discusión

La Figura 1 muestra los perfiles de liberación de CL obtenidos en los comprimidos de CL:(CS) y en los complejos polielectrolíticos CL:CS:CMC.

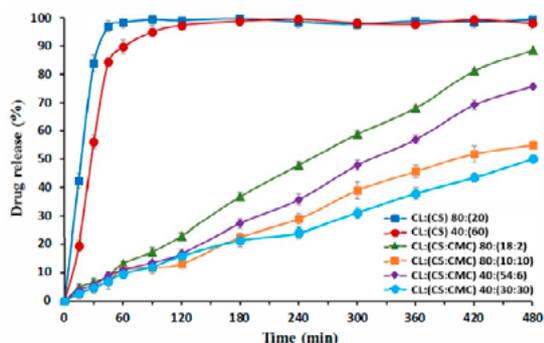


Fig.1: Perfiles de liberación de comprimidos de claritromicina: CL:(CS) 80:(20), 40:(60), CL:(CS:CMC) 80:(18:2), 80:(10:10), 40:(54:6), and 40:(30:30) a (pH 4.2).

Los comprimidos sin CMC experimentaron una liberación muy rápida mientras que altas proporciones CS / CMC en CL: (CS:CMC) 40: (30:30) dio como resultado una estructura densa de complejos polielectrolitos con un modelo cinético que podría atribuirse a una liberación más sostenida.

La figura 2 muestra los resultados del modelo cinético de Korsmeyer-Peppas y de un ajuste cinético de orden cero para los comprimidos: CL:(CS:CMC) 80: (18:2), 40: (54:6), 80: (10:10) y 40: (30:30). Estos resultados indican la existencia de un núcleo de comprimido rodeado por una capa de hidrogel formada por cadenas de CS. La expansión del hidrogel se ve favorecida por la repulsión entre las cargas catiónicas de CS. La presencia de CMC en la matriz dificulta la expansión de las cadenas CS y retrasa la entrada del medio de disolución.

Referencias bibliográficas

1. Panahi, Y.; Gharekhani, A.; Hamishehkar, H.; Zakeri-Milani, P.; Gharekhani, H. Stomach-specific drug delivery of clarithromycin using a semi interpenetrating polymeric network hydrogel made of montmorillonite and chitosan: Synthesis, characterization and in vitro drug release study. *Adv Pharm Bull.* 2019;9(1):159-73.
2. Ata, S.; Rasool, A.; Islam, A.; Bibi, I.; Rizwan, M.; Azeem, M.K.; Iqbal, M. Loading of Cefixime to pH sensitive chitosan based hydrogel and investigation of controlled release kinetics. *Int J Biol Macromol.* 2020;155:1236-44.
3. Wang, F.; Li, J.; Tang, X.; Huang, K.; Chen Polyelectrolyte three layer nanoparticles of chitosan/dextran sulfate/chitosan for dual drug delivery. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2020;190:110925.

Este trabajo debe ser citado como:

Guarnizo Herrero V, Torrado Salmerón C, Torrado Durán S. Estudio de diferentes proporciones de quitosán y carboximetilcelulosa para el desarrollo de complejos polielectrolíticos que logren la liberación sostenida de claritromicina en comprimidos. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):183-4.

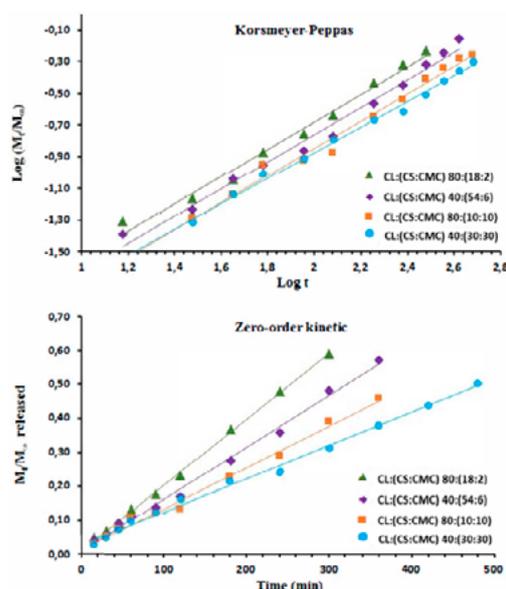


Fig.2: Modelo cinético de Korsmeyer-Peppas y de orden cero aplicado para la liberación de claritromicina en comprimidos CL: (CS: CMC) 80: (18: 2), 40: (54: 6), 80: (10:10) y 40: (30:30).

4. Conclusiones

Los comprimidos matriciales conteniendo complejos interpolímeros CS/CMC son un sistema fácil y rápido para desarrollar sistemas de liberación sostenida de distintos fármacos.

Los complejos polielectrolíticos de CL: (CS:CMC) 80: (18:2), contienen una baja interacción CS/CMC y producen una expansión significativa de las cadenas de CS que se ajusta a un modelo cinético con una rápida liberación.

Los complejos polielectrolíticos de CL: (CS:CMC) 40: (30:30), presentan altas proporciones CS/CMC producen una estructura interpolimérica densa con un modelo cinético que se ajusta a una liberación más sostenida.