

## **ESTUDIO DE MEZCLAS Y COMPLEJOS QUITOSANO-ALGINATO Y QUITOSANO-CARRAGENINA COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE DROGA**

C.Tapia\*(1), Z. Escobar (1), E. Costa (2), J. Sapag-Hagar (1), F. Valenzuela (1), C. Basualto (1), M.Yazdani-Pedram (3), M. N. Gai (2).

(1) Laboratorio de Operaciones Unitarias. (2) Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. (3) Laboratorio de Polímeros. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. Casilla 233 Stgo1. Chile. E-mail: ctapia@uchile.cl

### **Introducción**

El uso de quitosano en aplicaciones farmacéuticas ha sido ampliamente estudiado. En particular en lo que se refiere a la liberación de droga se ha aprovechado su naturaleza catiónica para formar complejos con drogas y/o excipientes de carga opuesta alterando las características físico químicas de la formulación<sup>1</sup>. En estudios previos en mezclas quitosano-alginato se ha encontrado que el mayor grado de interacción entre los polímeros es entre 40-50% lo cual corresponde aproximadamente a una relación molar 1:1 entre quitosano y alginato debido a la interacción electrostática entre un grupo carboxilato de una unidad de anhidromanurónico o anhidrogulurónico de alginato y un grupo amonio de quitosano. La incorporación de la mezcla quitosano /alginato en un 20% en el comprimido permitió obtener una forma farmacéutica de liberación prolongada con un tiempo de disolución de 4,3 horas<sup>2</sup>. Se ha descrito que en la preparación de complejos polielectrolitos mezclando soluciones de quitosano con  $\kappa$ -carragenina es necesario la presencia de NaCl para obtener geles homogéneos y se ha destacado su potencial uso como sistema de liberación de droga<sup>3</sup>. Recientemente se han desarrollado matrices de liberación prolongada usando como matriz iota y kappa carragenato<sup>4</sup>.

El objetivo del presente estudio fue el de estudiar el comportamiento de hinchamiento de mezclas y complejos de quitosano-alginato y quitosano-carragenina, y su potencial uso como matrices de liberación prolongada de droga.

### **Materiales y Métodos**

Quitosano Bioquímica Austral, Chile :  $81 \pm 3$  % de desacetilación, viscosidad (al 1% en AcOH al 1%)  $400 \pm 20$  mPas . Quitosano Sigma, USA : mínimo 85% de desacetilación. Alginato Sigma, USA: viscosidad (al 2%): 3500 mPas. Carragenina tipo I Sigma, USA: predominantemente  $\kappa$ -carragenina y en menor cantidad  $\lambda$ -carragenina. Carragenina Algas Marinas, Chile: predominantemente  $\kappa$ -carragenina y en menor cantidad  $\lambda$ -carragenina.

Estudios de hinchamiento: Se prepararon comprimidos de los polímeros mediante compresión directa (peso:  $110 \pm 10$  mg; diámetro:  $7,1 \pm 0,1$  mm; espesor:  $0,25 \pm 0,05$  mm; n=10). Se colocaron en medio HCl 0,1 N (pH 1,2) por 2h y luego se cambiaron a medio borato (pH 8,0) hasta completar 4 h. Se midió en triplicado la variación del diámetro en función del tiempo.

Formulaciones estudiadas: Se prepararon por compresión directa comprimidos (500 mg; 12 mm de diámetro, y 3 mm de espesor) de la siguiente composición: 18% de clorhidrato de diltiazem, 20% de polímeros, 61% de lactosa, y 1% de estearato de magnesio.

Estudios de disolución: Los ensayos de disolución se realizaron de acuerdo a la USP 24 usando el método del canastillo a 37°C y 100 rpm, colocando los comprimidos en medio HCl 0, 1 N (pH 1,2) por 2 h, y luego cambiando a medio borato por 5 h (pH 8,0). La concentración de clorhidrato de Diltiazem liberado se midió a 236 nm.

## Resultado y Discusión

Los estudios de hinchamiento mostraron claramente que las mezclas Quitosano-Carragenina (Q-C) para todos los tipos estudiados tuvieron un grado de hinchamiento significativamente mayor que las mezclas quitosano-alginato (Q-A). El grado de hinchamiento de las mezclas Q-C fue controlado principalmente por el tipo y cantidad de carragenina presente en la mezcla. Dicho proceso fue principalmente de tipo difusional. Para el caso de las mezclas Q-A el proceso de hinchamiento dependió principalmente del tipo y cantidad de quitosano presente en la mezcla. Tanto para los sistemas Q-C y Q-A los complejos mostraron grados de hinchamiento significativamente mayores que las respectivas mezclas lo que indicaría que el hinchamiento depende principalmente del flujo electroosmótico. En los estudios de disolución para el sistema Q-C no se observaron diferencias en los perfiles de disolución entre mezclas y complejos, lo que indica que el proceso de disolución no depende principalmente del comportamiento de hinchamiento. Para el caso del sistema Q-A se observaron diferencias significativas en los perfiles de disolución entre complejo y mezclas y este comportamiento de disolución correlaciona adecuadamente con el comportamiento de hinchamiento de complejo y mezclas. Estos resultados indican desde el punto de vista práctico que el sistema Q-A presenta una mayor versatilidad en la formulación puesto que permite obtener perfiles de disolución claramente diferentes usando mezclas o complejos. Finalmente los tiempos de disolución medio para el sistema Q-A son significativamente mayores que para el sistema Q-C, lo cual para las condiciones de formulación estudiadas, indica que el sistema Q-A presenta mejores propiedades como sistema de liberación prolongada de droga comparado con el sistema Q-C.

## Bibliografía

1. A.K. Singla and M.Chawla.(2001). *J.Pharm.Pharmacol.* **53** :1047-1067.
2. C.Tapia, E.Costa, M.Moris, J.Sapag-Hagar, F.Valenzuela, C.Basualto. (2002). *Drug Dev. Ind. Pharm.* **28**: 217-224.
3. T.Sakiyama, C.Chu, T. Fujii, T.Yano. (1993). *J.Appl.Polym.Sci.* **50**:2021-2025.
4. V.Gupta, M.Hariharan, T.Wheatley, J.Price.(2001). *Eur.J.Pharm.Biopharm.* **51**: 241-248.

## Agradecimientos

Se agradece el apoyo parcial para la realización de este trabajo al Departamento de Posgrado de la Universidad de Chile a través del proyecto N°79-2001.