

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos

FORMACIÓN DE COMPLEJOS FÁRMACO-RESINA USADOS EN PREPARADOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Susana Alba Delgado,¹ Rufo de Armas y Leyva,² Dulce Ma. Cuellar Elizástegui y Héctor M. Alfonso Zerquera⁴

RESUMEN

Se estudiaron los tiempos para alcanzar el equilibrio en reacciones de intercambio iónico durante la formación de sales complejas poliestireno divinil-benceno sulfonato, con los fármacos dexanfetamina, metilhomatropina y salbutamol. Se hicieron reaccionar sales de los fármacos en solución con la resina en su forma "sodio", cuantificándose a intervalos la concentración en el sobrenadante, siguiendo el avance de la reacción y determinando el punto de equilibrio. Se propone un estadístico simple que permite seleccionar el tiempo para dar por terminada la reacción, y se encuentran valores inferiores a los informados en la literatura. Se comenta la relación entre dimensión molecular y nivel de saturación del complejo.

Descriptores DeCS: PREPARACIONES DE ACCION RETARDADA/química; RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO

La utilización de resinas de intercambio iónico(RII) para prolongar la liberación de fármacos resulta un método atractivo y sus ventajas han sido discutidas.^{1,2} Empezar la transposición de escala del laboratorio hasta el nivel industrial requiere estudiar a fondo las peculiaridades del proceso de formación de las sales complejas fármaco-resina.

Los principios que rigen la reacción del intercambio iónico responden a la ley de acción de masas, pero su interpretación se complica por la insolubilidad de las RII, con lo que la solución de iones orgánicos envuelta en el equilibrio es la localizada en la vecindad y en el interior de su estructura entrecruzada, porosa y llena de canaliculos, que impone limitaciones a la difusión, lo cual

¹ Licenciada en Química. Empresa Laboratorio Farmacéutico "Juan R. Franco".

² Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Titular.

³ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Aspirante.

⁴ Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Titular. Centro Estatal de Control de Calidad de los Medicamentos.

favorece la permeabilidad de los iones más pequeños y móviles.^{3,4}

Al estudiar las reacciones de intercambio con los alcaloides de la cinchona, *Kanhere* y otros³ evaluaron la influencia de varios parámetros sobre la saturación de los complejos (contenido de alcaloide), y destacaron la debida a la dimensión de los iones orgánicos reaccionantes y su relación con el grado de entrecruzamiento de las RII. *Hirsche*² estudió la relación entre dimensión de los iones, tamaño de poro de la RII (entrecruzamiento) y cantidad de fármaco ligado.

En un estudio anterior¹ se evidenció la influencia de la dimensión del ion orgánico sobre los niveles de saturación, y se discutió cierta alteración de esta relación en el salbutamol, donde dimensiones menores que la atropina no correspondieron a una mayor cantidad absorbida.

En la literatura consultada²⁻⁵ no se mencionan estudios de la velocidad de reacción y se citan intervalos de 72 h o mayores para alcanzar el equilibrio. Períodos tan largos atentan contra la economía de la producción y la integridad microbiológica de los componentes en proceso, lo que aumenta el tiempo de exposición a la contaminación.⁶

El presente trabajo tiene como objetivos conocer los tiempos necesarios para alcanzar el equilibrio en la reacción de intercambio iónico de algunos fármacos de interés para prolongar su liberación, así como elaborar la metodología simple y apropiada a estos efectos.

MÉTODOS

Se pesaron exactamente (0,0001 g) 3 porciones de 12,5 g de la resina (Dowex 50W-X8) poliestireno divinil benceno sulfónica, en forma H⁺, que contenía del 45 al 56 % (m/m) de humedad y con diámetro de partícula de 50 a 100 mesh (aproximadamente 0,15-0,3 mm). Estas porciones fueron depositadas en frascos cónicos de tapa

esmerilada de 250 mL. A cada porción se le siguió el procedimiento de lavado y activación informado anteriormente.¹

Se prepararon soluciones de dextroanfetamina sulfato BP (I) al 10 % (mv) metil homatropina bromuro USP (II) al 20 % (m/v) y salbutamol sulfato BP (III) al 10 % (m/v), con el peso de las cantidades adecuadas. Una vez transvasadas éstas a matraces aforados de 100 mL, se completaron a volumen con agua purificada USP y se agitaron hasta disolución.

La selección de las cantidades y concentraciones de fármaco responde a experiencias previas y al posible aprovechamiento de las aguas residuales.

Después de ser bien escurridas las resinas, las soluciones de cada fármaco fueron vertidas en el frasco cónico correspondiente. De cada reacción se llevaron a cabo 3 réplicas.

A partir del contacto entre soluciones y resinas, se comenzó a medir el tiempo de reacción, agitando periódicamente los frascos cónicos hasta finalizar el tiempo previsto. Se decantaron las resinas, que fueron lavadas con agua purificada y secadas en horno, hasta humedad residual del 4 % (m/m), medida en higrómetro Kett IR modelo F1A.

A los productos finales se les determinó la masa, valor que fue utilizado en el cálculo del nivel de saturación.

A los intervalos de tiempo indicados, se extrajeron con pipeta volumétrica 2 alícuotas de 1,0 mL del sobrenadante de cada frasco, reponiéndose el volumen con agua purificada. Los reintegros fueron corregidos para los cálculos de concentración.

Las alícuotas fueron tituladas espectrofotométricamente en un Unicam UV-VIS 8700, a longitud de onda 257 nm (I y II) y 275 nm (III), por comparación contra soluciones de concentración apropiada, preparadas a partir de sustancias

de referencia. Los resultados expresados en $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ representan la medida de 6 determinaciones.

Para la selección del tiempo al que se alcanza el equilibrio de intercambio o punto final de la reacción, se procedió a calcular las diferencias en concentración en cada tiempo con respecto al anterior, equivalentes a la cantidad de fármaco que se liga a la RII en cada intervalo.

Cuando dichas diferencias dejan de ser significativas ($p < 0,05$) en relación con el error experimental, se puede afirmar que el equilibrio ha sido alcanzado. Para el contraste de significación se utilizó el estadístico mínima diferencia significativa (MDS) equivalente a:

$$\text{MDS} = t_{(1-p)} \cdot \text{Sc} (n_1 + n_2 - 2)^{-1/2}$$

donde:

$t_{(1-p)}$: t de Student tabulada.

Sc : desviación estándar combinada, estimador de error experimental.

$n_1=n_2=6$: número de valores a cada tiempo.

Previamente fue necesario demostrar la homogeneidad de las varianzas experimentales durante el transcurso de cada reacción, para lo que se aplicó la prueba de Bartlett.

Toda diferencia menor que MDS fue considerada como manifestación de la variabilidad experimental.

Para el cálculo de saturación fueron usados los valores de concentración correspondientes a los tiempos selecciona-

dos como punto final. Las dimensiones moleculares fueron calculadas como se informara¹ y comprobadas en un modelo.

RESULTADOS

Los niveles de saturación de las sales complejas aparecen en orden decreciente de magnitud (tabla 1), lo que confirma la marcada influencia de la dimensión de los iones orgánicos sobre su afinidad por ligarse a las RII.³

En la tabla 2 se señalan los tiempos para alcanzar el equilibrio, que se obtuvieron al aplicar las MDS a nuestros resultados de concentración residual de fármaco en contacto con la resina: 360 min para la dexanfetamina, 480 min para la metilhomatropina y 1 440 min para el salbutamol.

DISCUSIÓN

Al mantenerse constante el diámetro de poro (DVB=8 %) y de partícula de la RII (tabla 1) se espera un aprovechamiento de la capacidad de intercambio de la resina que aumentará en relación inversa con las dimensiones iónicas.^{2,3}

Nuevamente se manifestó un comportamiento inesperado del ordenamiento de afinidad vs. dimensión iónica (tabla 2), al

TABLA 1. Saturación de la resina y dimensiones moleculares aproximadas

Fármaco	Masa	Dimensiones moleculares (a)			Saturación (b)
		Largo	Ancho	Alto	
Dexanfetamina	135	8,7	4,7	3,0	3,9
Salbutamol 239	11,0	7,0	4,7	2,2	
Metilhomatropina	290	13,0	7,5	11,2	1,7

(a): Angstroms; (b): concentración final en miliequivalentes de fármaco por gramo de resina.

TABLA 2. Concentraciones residuales en el sobrenadante durante la formación de los complejos fármaco-resina

Tiempo (min)	Dexanfetamina		Metilhomatropina		Salbutamol	
	Conc.(a)	Diferencia(b)	Conc.(a)	Diferencia(b)	Conc.(a)	Diferencia (b)
0	100,05	-	201,31	-	100,83	-
15	61,39	38,66	141,39	59,98	70,63	30,20
30	46,22	14,77	114,10	27,23	56,15	14,48
45	37,79	8,83	-	-	-	-
60	30,82	6,97	95,19	18,91	47,29	8,86
90	26,15	4,67	-	-	-	-
120	24,29	1,86	79,68	15,51	40,37	6,92
180	23,57	0,72	70,85	8,73	34,41	5,96
240	22,98	0,59	65,59	5,36	30,56	3,85
360 (c)	>>22,47<	>0,51<<	62,56	3,03	28,14	2,42
480 (d)	22,05	0,42	>>61,29<	>1,27<<	26,28	1,28
1440 (e)	21,68	0,37	59,97	1,32	>>25,43<	>0,85<<
2880	21,86	-0,18	58,92	1,05	24,56	0,87
4320	21,52	0,34	57,70	1,22	23,65	0,91
Desviación estándar combinada	0,98 (70 gl)		2,36 (60 gl)		1,65 (60 gl)	
Mínima diferencia significativa (p<0,05)	0,56		1,35		0,95	

(a) concentración media del fármaco en la solución sobrenadante en mg/mL⁻¹ (n=6); (b) diferencia en concentración con respecto al tiempo anterior en mg/mL⁻¹; (c), (d) y (e): valores de equilibrio seleccionados para dexanfetamina (360 min), metilhomatropina (480 min) y salbutamol (1 440 min), respectivamente

obtenerse tiempos más largos para alcanzar el equilibrio por el salbutamol siendo un ion más pequeño que la metilhomatropina. Esta alteración pudiera estar condicionada por el uso como reaccionantes de soluciones de diferente concentración, situación que se repite en nuestro informe anterior,¹ donde se apreció alteración del ordenamiento por contenido de fármaco entre el salbutamol y otro ión.

Otros factores que pudieran estar involucrados serían posibles diferencias en cuanto a hidrofobicidad, solvatación o factor de capacidad cromatográfica de los iones, que no fueron considerados en el presente estudio, pero han sido discutidos en la literatura.⁵

El ordenamiento en nivel de saturación de los complejos se corresponde con la influencia que ejercen las dimensiones de los iones orgánicos. Menores dimensiones de ion resultan en más elevados contenidos de fármacos en el complejo.

Los tiempos requeridos para alcanzar el equilibrio de intercambio manifestaron una alteración que no se corresponde con el esperado ordenamiento por tamaño iónico. El salbutamol presentó el tiempo más prolongado, poseyendo dimensiones intermedias. Los tiempos encontrados (360 a 1 440 min) son menores que los indicados en la literatura.

Debemos destacar la utilidad y sencillez del método utilizado para la selección de los tiempos a los que se alcanza el equilibrio o punto final, que permite realizar transposiciones de escala y disminuir tiempos que son citados con mayor magnitud²⁻⁴. Esto contribuye a acortar los tiempos de exposición a la contaminación microbiana, alcanzándose antes el momento de preservar las aguas residuales sin afectar los rendimientos de la reacción⁶.

SUMMARY

Time intervals required for reaching the proper balance of ion exchange reactions during the formation of polystyrene-dyvinil-benzene-sulphonate complex salts with

drugs such as dexamphetamina, methylhomatropine and salbutamol are analyzed. Drug salt solutions were caused to react with resin in "sodium" form, then supernadant concentration was estimated at intervals following the development of the reaction and determining the point of balance. A simple statistical method which makes it possible to determine the time when the reaction shall be finished was proposed, and also values lower than those reported in literature were found. Some comment on the association between molecular dimension and the saturation level of the drug-resine complex are made.

Subject headings: DELAYED-ACTION PREPARATIONS/chemistry; ION EXCHANGE RESINS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alfonso Zerquera HM, Alba Delgado S, Armas y Leyva R de. Medicamentos de acción sostenida por resinas de intercambio iónico. *Rev Cubana Farm* 1978;12:71-81.
2. Hirscher DA, Miller OH. Drug release from cation exchange resins. *J Am Pharm Assoc* 1962;NS2:105-8.
3. Kanhere SS, Vyas AH, Bhat CV, Kamath BR, Shah RS. Studies with ion exchange resins on Cinchona alkaloids. *J Pharm Sci* 1969;58:1550-2.
4. Fernando D. Novedad farmacéutica. En: *Innovación y desarrollo farmacéutico*. México DF: Asociación Farmacéutica Mexicana AC, 1990:148-51.
5. Kril MB, Fung HL. Influence of hydrophobicity on the ion exchange selectivity coefficients for aromatic animes. *J Pharm Sci* 1990;79:440-3.
6. Alfonso Zerquera HM, Armas y Leyva R de, Bermúdez Barceló E, Alba Delgado S. Procedimiento para la preparación de un antiasmático de administración oral con efecto prolongado. Patente cubana 46/87-445/90. 1990 Abr 20.

Recibido: 13 de enero de 1998. Aprobado: 17 de marzo de 1998.

Lic. *Susana Alba Delgado*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Ave. 26 No. 1605 entre Rancho Boyeros y Calzada del Cerro, municipio Plaza de La Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.