

Caracterización físico-química del complejo albendazol:citrato de β -ciclodextrina

Agustina García, Darío Leonardi, y María C. Lamas

Instituto de Química de Rosario-CONICET, Área Tecnología Farmacéutica (Departamento de Farmacia). Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, S2002LRK, Argentina, e-mail: agarcia@iquir-conicet.gov.ar.

Antecedentes

El albendazol (ABZ) es un fármaco antiparasitario de amplio espectro, poco soluble en agua que presenta una biodisponibilidad variable.¹ Pueden emplearse numerosas estrategias con el fin de aumentar la solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad oral de drogas poco solubles en agua, entre ellas la formación de complejos con ciclodextrinas (CDs). Las CDs son oligosacáridos cíclicos que poseen una cavidad hidrofóbica a la cual deben su habilidad para formar complejos de inclusión con compuestos de baja polaridad, aumentando así su solubilidad aparente. La β -CD está constituida por siete unidades de glucopiranososa, y es poco soluble en agua debido a su estructura cristalina. La sustitución de los grupos hidroxilos correspondientes a los carbonos 2, 3 y 6 de las unidades de glucopiranososa de la β -CD incrementa la solubilidad de la misma, incluso cuando se sustituye con grupos lipófilos. Adicionalmente, el sustituyente empleado puede modificar la afinidad de la β -CD por la molécula a incluir.² El objetivo de este trabajo fue incrementar la solubilidad y la velocidad de disolución del ABZ mediante la formación de complejos de inclusión con una β -CD sustituida con grupos funcionales ácidos.

Materiales y métodos

Síntesis de citrato de β -CD (C- β -CD) - Se realizó empleando un método reportado por Chaleawlerumpon y colaboradores.³ El compuesto sintetizado se caracterizó mediante: espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopia de infrarrojo (IR) y espectrometría de masas (MS).

Análisis de solubilidad de fases - Se realizaron soluciones de concentraciones crecientes de C- β -CD, β -CD, Hidroxipropil- β -CD (HP- β -CD) y Metil- β -CD (M- β -CD). Se adicionó un exceso de ABZ a las soluciones antes mencionadas y se las mantuvo en agitación constante durante 72 h en un agitador elíptico a 200 rpm. Transcurrido el tiempo estipulado se filtraron las soluciones a través de un filtro de 0,45 μ m y se determinaron las concentraciones de las mismas por espectrofotometría UV.

Formulación de los sistemas ABZ: β -CDs - Se elaboraron sistemas ABZ: β -CDs en una relación molar 1:1, empleando β -CD y C- β -CD, mediante dos métodos: 1. Mezcla física (MF): el ABZ y la CD se interpusieron en un mortero, y se procedió a la mezcla de ambos compuestos; 2. Secado por aspersión (SA): se disolvieron el ABZ y la CD en una solución de ácido acético, procediendo luego al secado mediante el empleo del equipo Mini spray dryer Modelo B-290 Buchi.

Caracterización de los sistemas ABZ:C- β -CD - Se realizó mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB), difracción de rayos x (DRX), IR, MS y RMN (ROESY). Se realizaron además estudios de velocidad de disolución y solubilidad del ABZ incluido en los sistemas.

Resultados

Se realizaron los análisis de solubilidad de fases del ABZ en presencia de C- β -CD, β -CD, HP- β -CD y M- β -CD con el objetivo de comparar las constantes de formación (Kf) para cada CD. A partir de los mismos se observó un comportamiento lineal entre la concentración de C- β -CD, HP- β -CD y M- β -CD, y la concentración del ABZ. Estos resultados indicaron que las isotermas obtenidas fueron de tipo A_L de acuerdo al modelo propuesto por Higuchi y Connors.⁴ El valor de la constante de formación (Kf) obtenido para la C- β -CD (1037 M^{-1}) fue aproximadamente tres veces superior que los obtenidos para HP- β -CD (313 M^{-1}) y M- β -CD (337 M^{-1}).

Los sistemas ABZ:C- β -CD preparados por SA y MF mostraron un notorio incremento en la velocidad de disolución con respecto al ABZ (Figura 1 A). Se realizaron además los perfiles de disolución de los sistemas ABZ: β -CD obtenidos por SA y MF, presentando ambos un porcentaje de droga disuelta menor que el sistema ABZ:C- β -CD (MF). Es preciso destacar que el sistema

ABZ:C- β -CD (SA) permitió una completa disolución del fármaco transcurridos 20 minutos del ensayo de disolución.

Los estudios de CDB, DRX e IR, confirmaron la formación del complejo en estado sólido, sólo en los sistemas obtenidos por SA.

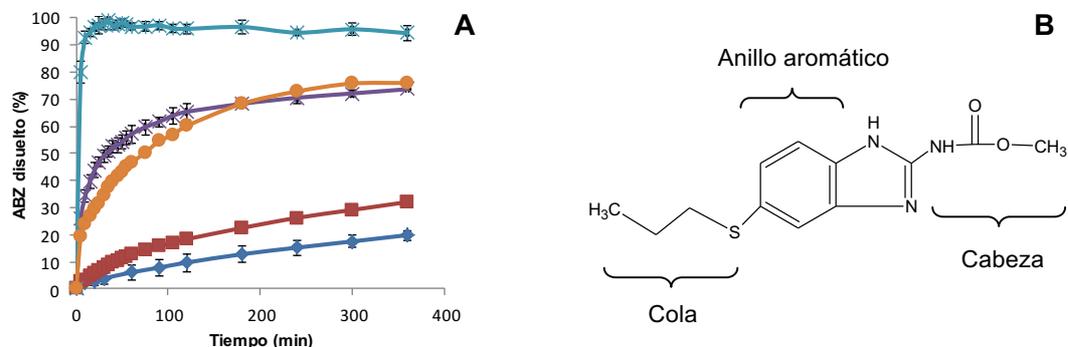


Figura 1. A. Perfiles de disolución en HCl 0,1 N para el ABZ \blacktriangle , ABZ: β -CD MF \blacksquare , ABZ: C- β -CD MF \blacktriangleright , ABZ: C- β -CD SA \blackstar y ABZ: β -CD SA \bullet . B. Estructura química del ABZ.

De acuerdo al análisis de los espectros de ROESY, se postuló que las regiones del ABZ (Figura 1 B) que se encuentran en el interior la C- β -CD, son el anillo aromático y la cola. En relación a la conformación del ABZ, podría inferirse que existe proximidad entre la cola y el anillo aromático del mismo.

Conclusiones

El C- β -CD presentó una elevada afinidad por el ABZ, formando complejos en una relación molar 1:1. Asimismo la K_f obtenida para la C- β -CD fue aproximadamente tres veces superior que las obtenidas para HP- β -CD y M- β -CD. Por otro lado, los sistemas formulados con C- β -CD incrementaron en mayor medida la velocidad de disolución del ABZ en comparación con los sistemas formulados con β -CD.

Referencias

- García, A., Barrera, M. G., Piccirilli, G., Vasconi, M. D., Di Masso, R. J., Leonardi, D., Hinrichsen, L. I. y Lamas, M. C. (2013) Novel albendazole formulations given during the intestinal phase of *Trichinella spiralis* infection reduce effectively parasitic muscle burden in mice. *Parasitol. Int.*, 62, 568-570.
- Challa, R., Ahuja, A., Ali, J. y Khar, R. K. (2005) Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. *AAPS PharmSciTech*, 6, E329-E357.
- Chaleawert-umpon, S., Nuchuchua, O., Saesoo, S., Gonil, P., Ruktanonchai, U. R., Sajomsang, W. y Pimpha, N. (2011) Effect of citrate spacer on mucoadhesive properties of a novel water-soluble cationic β -cyclodextrin-conjugated chitosan. *Carbohydr. Polym.*, 84, 186-194.
- Brewster, M. E. y Loftsson, T. (2007) Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv. Drug Del. Rev.*, 59, 645-666.