

## ARABINOXILANOS RECUPERADOS DE BAGAZO DE CEBADA Y SU APLICACIÓN COMO VEHÍCULOS DE LIBERACIÓN DE METFORMINA

J.G. Pérez-Flores,<sup>1,\*</sup>, A. Castañeda-Ovando<sup>1</sup>, C. Velázquez-González<sup>2</sup>, M. Bautista-Ávila<sup>2</sup>, E. Contreras-López<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5, Mineral de la Reforma, Hidalgo, C.P. 42184, México.

<sup>2</sup>Área Académica de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Ex-Hacienda de la Concepción, Tilcuautla, Pachuca, Hidalgo. México. C.P. 42080.

\*Autor de Correspondencia: [jesusgpflores@gmail.com](mailto:jesusgpflores@gmail.com)

### RESUMEN

Se evaluó la liberación de clorhidrato de metformina (HM) a través de una matriz de arabinosilanos extraídos de bagazo de cebada (BSG-AX). Para ello, se prepararon dispersiones de BSG-AX y HM, con diferentes contenidos de  $\text{Ca}^{2+}$ , las cuales se liofilizaron y se prensaron, con la finalidad de obtener sus correspondientes tabletas, que se sometieron a una cinética de liberación de HM. La concentración de HM liberada al medio acuoso se determinó a través de medidas de absorbancia, a una longitud de onda ( $\lambda = 236 \text{ nm}$ , máximo de absorción de HM), cada 30 min. De acuerdo con los resultados obtenidos, el tiempo de liberación de HM aumentó en función del incremento de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$ , teniendo una liberación de hasta el 90% (en 6.5 h) para la tableta sin  $\text{Ca}^{2+}$ ; mientras que, para la mayor concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  (0.3 mol L<sup>-1</sup>) se obtuvo 75% de liberación en 11.5 h. Los resultados sugieren que los BSG-AX constituyen un material adecuado para la producción de vehículos de liberación de fármacos, como el HM.

**Palabras Clave:** Arabinosilanos, Bagazo de cebada, Metformina, Vehículos, Cinética.

### 1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, se ha incrementado el interés por utilizar la biomasa vegetal procedente de los procesos agroindustriales, tales como el bagazo de cebada (BSG) generado por la industria cervecera, el cual es un subproducto valioso en términos de cantidad producida y composición química. El BSG se ha utilizado para alimentar animales, para producir energía y también se ha estudiado su uso en la nutrición humana. No obstante, por su composición, es un buen candidato para utilizarse como fuente de extracción de ácidos hidroxicinámicos (ácido ferúlico y ácido *p*-cumárico) y de polisacáridos, ya que es un material rico en celulosa y hemicelulosa, especialmente arabinosilanos (AX) [1].

Los AX consisten en una cadena principal de  $\beta$ -D-xilopiranosil ( $\beta$ -D-Xilp) unida por enlaces  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4), en la que los grupos  $\alpha$ -L-arabinofuranosil ( $\alpha$ -L-Araf) están unidos por enlaces  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 3) y/o  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 2). Algunos residuos de  $\alpha$ -L-Araf pueden presentar ácidos hidroxicinámicos (HCA) unidos en la posición (O)-5, por medio de un enlace éster, tales como ácido *p*-cumárico (*p*-CA) y ácido ferúlico (AF), que le confieren propiedades antioxidantes a la molécula. Los AX con presencia de AF, se denominan arabinosilanos ferulados (AXF). En la Figura 1 se presenta la estructura química representativa de una fracción de AXF [2]. En general, las

características fisicoquímicas y estructurales de los AX (masa molecular, relación arabinosa/xilosa, perfil de HCA), sus propiedades funcionales y su aplicabilidad, dependerán de la fuente y del método de extracción [3].

Por otro lado, la prevalencia global de la diabetes y la tolerancia alterada a la glucosa en los adultos ha ido en aumento en las últimas décadas. La prevención y el tratamiento de la diabetes se han convertido en uno de los desafíos más importantes del siglo XXI, con el objetivo de controlar las complicaciones y mejorar la calidad de vida [4], entre los medicamentos ampliamente utilizados para tratar la diabetes, se encuentra el clorhidrato de metformina (HM), el cual es un agente antihiper glucémico altamente soluble en agua, que se utiliza comúnmente como tratamiento de primera línea para la diabetes tipo 2. Su control glucémico se logra disminuyendo tanto la producción de glucosa hepática como la absorción intestinal de glucosa, y aumentando la sensibilidad a la insulina al aumentar la captación y utilización periférica de glucosa [5].

Sin embargo, debido a la corta vida media del HM (0.9-2.6 h) [6], los pacientes deben tomar las tabletas de 2 a 3 veces todos los días; lo cual produce inconvenientes al paciente y fluctuaciones de la concentración plasmática. Además, una forma de dosificación convencional puede afectar el cumplimiento y la adherencia del paciente al tratamiento, debido a que la diabetes es una enfermedad crónica que requiere un tratamiento a largo plazo [5]. Debido a ello, la industria farmacéutica ha recurrido al desarrollo de vehículos que permitan la liberación controlada de estos principios activos. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la funcionalidad de unas tabletas elaboradas a partir de una fracción extraída de bagazo de cebada enriquecida con AX (BSG-AX), por medio de cinéticas de liberación de HM, para proponer una forma farmacéutica de dosificación con acción prolongada.

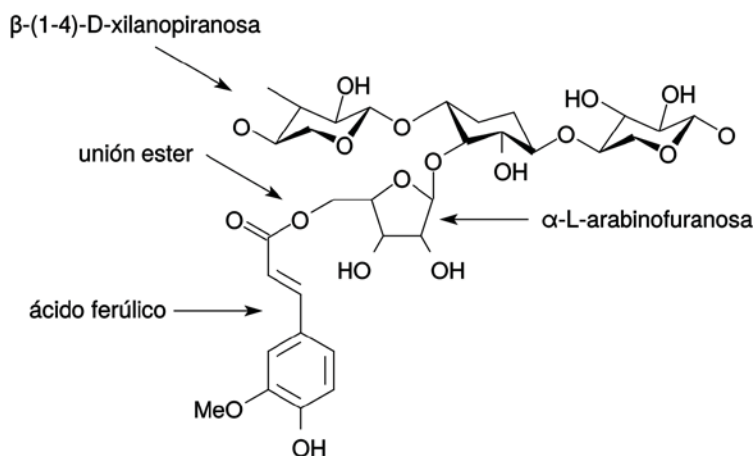


Figura 1. Estructura química representativa de una fracción de AXF.

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

### Preparación de dispersiones BSG-AX con $\text{Ca}^{2+}$ y HM:

A 10 mL de soluciones de  $\text{Ca}^{2+}$  (a partir de  $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) a 0.1, 0.2 y 0.3 mol  $\text{L}^{-1}$ , se le adicionaron 150 mg de BSG-AX (previamente obtenido por extracción alcalina) y 50 mg de HM. Paralelamente, se prepararon 3 dispersiones de BSG-AX/ $\text{Ca}^{2+}$  (a las diferentes concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$ ), pero sin HM, las cuales se utilizaron como muestras control. Las mezclas se mantuvieron en agitación a 500 rpm y 37°C, por 6 h.

**Obtención de tabletas:**

Las dispersiones de BSG-AX/Ca<sup>2+</sup>/HM y de BSG-AX/Ca<sup>2+</sup> fueron secadas por liofilización, el sólido obtenido en cada caso, se pulverizó en un mortero de ágata y se comprimió en una prensa con una fuerza de 2.5 ton, para obtener tabletas.

Adicionalmente, se pulverizaron las muestras de BSG-AX/HM en un mortero de ágata, así como una muestra de BSG-AX, para ser utilizada como muestra control. El sólido obtenido también se comprimió en una prensa.

**Cinéticas de liberación de HM:**

Las tabletas se colocaron en un vaso de precipitado que contenía 100 mL de agua desionizada, los vasos se introdujeron en una incubadora con agitación. El sistema se mantuvo a 37°C, con agitación constante de 50 rpm.

Para determinar la cantidad de HM liberada hacia el medio, se tomaron alícuotas de 100 µL cada 30 min. Cada alícuota se aforó a 10 mL y se le midió la absorbancia a una longitud de onda de 236 nm (máximo de absorción para HM).

La determinación de HM se realizó por interpolación a una curva de calibración (C<sub>HM</sub> vs Absorbancia) que se construyó con 10 estándares en el intervalo de 0.5–5 mg L<sup>-1</sup>. En la Figura 2, se resumen en un esquema la parte experimental.

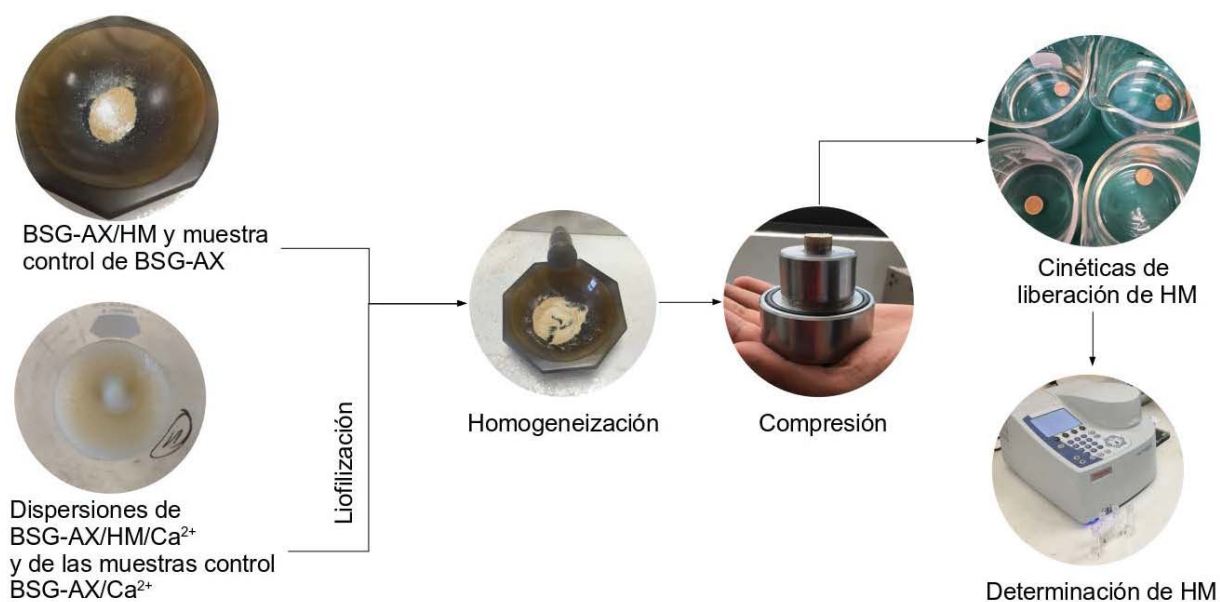


Figura 2. Esquema de la parte experimental.

**3. RESULTADOS**

Los resultados del porcentaje de liberación de HM a partir de matrices de BSG-AX con Ca<sup>2+</sup>, se muestran en la Figura 3. Se observó que el tiempo de liberación de HM aumentó en función del incremento de la concentración de Ca<sup>2+</sup>, siendo la tableta sin Ca<sup>2+</sup> en la que se liberó más rápido, con 89.61±1.165% en 6.5 h.

La tableta de BSG-AX/HM preparada a partir de una solución de 0.3 mol L<sup>-1</sup> de Ca<sup>2+</sup>, mostró una liberación final de 75.23±3.422% en 11.5 h.

Los resultados se atribuyen a las interacciones del Ca<sup>2+</sup> con las cadenas de AX presentes en la fracción de BSG-AX, que permiten una mayor retención de HM. Previamente se ha reportado que los AX tienen una gran capacidad para unirse al Ca<sup>2+</sup>, se ha propuesto un

mecanismo en el que la interacción se lleva a cabo de manera iónica con los residuos de AF unidos por enlace éster a las unidades de  $\alpha$ -L-Araf ( $\text{Ca}^{2+}$  -AF), lo cuál produce entrecruzamientos [7]. Y también se ha reportado el efecto de los AX y de otras fibras, sobre la reducción de la biodisponibilidad de  $\text{Ca}^{2+}$  [7,8].

En otras investigaciones, se ha reportado que la interacción entre la relación de alginato de sodio/AX/ $\text{Ca}^{2+}$ , puede emplearse para el desarrollo de formulaciones de liberación sostenida de diclofenaco y se obtuvieron resultados similares [9].

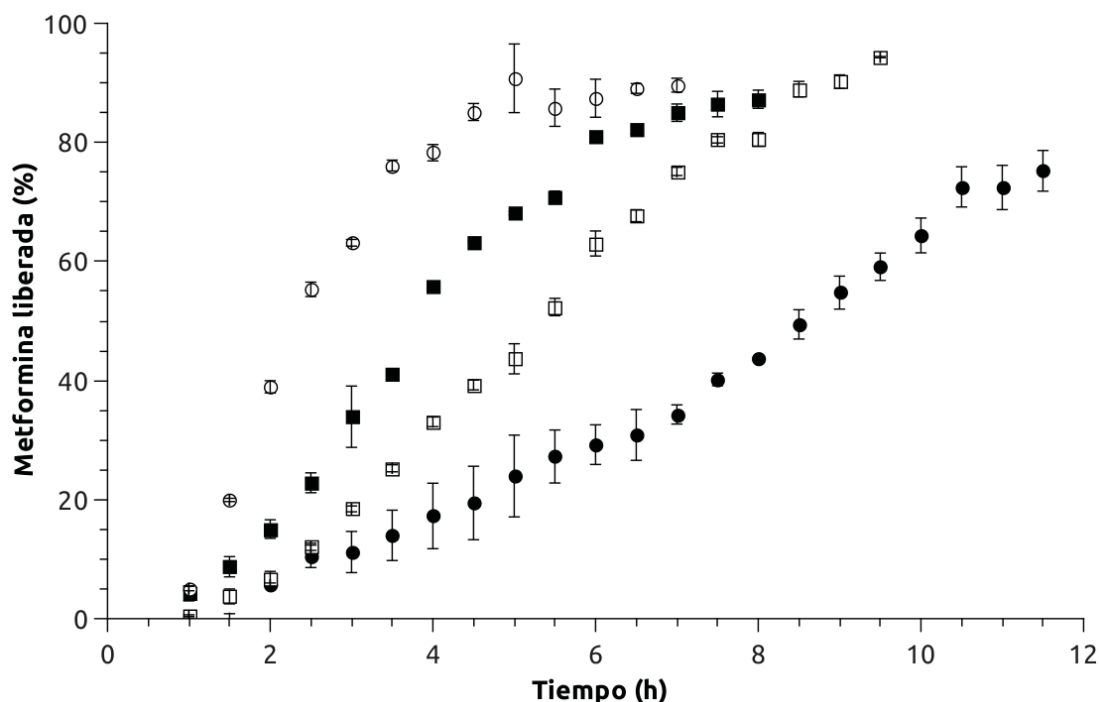


Figura 3. Cinéticas de liberación de HM a partir de un vehículo elaborado con BSG-AX y  $\text{Ca}^{2+}$ . Concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  (en  $\text{mol L}^{-1}$ ):  $\circ$  0,  $\blacksquare$  0.1,  $\square$  0.2 y  $\bullet$  0.3.

Estos resultados son prometedores para la aplicación de las tabletas de BSG-AX con  $\text{Ca}^{2+}$  en el diseño de vehículos para la liberación controlada de principios activos, tales como HM.

#### 4. CONCLUSIONES

Los resultados sugieren que los BSG-AX constituyen un material adecuado para la producción de vehículos de liberación de fármacos como HM. Debido a que la liberación se volvió más lenta en función del incremento de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$ ; estudios complementarios proporcionarían información sobre la influencia de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$ , de BSG-AX y de HM, en el porcentaje de liberación de HM.

#### AGRADECIMIENTOS

J.G.P.F. agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada para realizar los estudios de doctorado. A.C.O., E.C.L., M.B.A. y C.V.G. agradecen al SNI por el estímulo económico recibido.

**BIBLIOGRAFÍA**

- [1] S.I. Mussatto. *J. Sci. Food Agric.* 94 (2014) 1264-1275.
- [2] G. Niño-Medina, E. Carvajal-Millán, A. Rascon-Chu, J.A. Marquez-Escalante, V. Guerrero, E. Salas-Muñoz. *Phytochem. Rev.* 9(1) (2010) 111-120.
- [3] L. Saulnier, P.E. Sado, G. Branlard, G. Charmet, F. Guillon. *J. Cereal Sci.* 46(3) (2007) 261-281.
- [4] N.H. Cho, J.E. Shaw, S. Karuranga, Y. Huang, J.D. da Rocha Fernandes, A.W. Ohlrogge, B. Malanda. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 138 (2018) 271-281.
- [5] C. Qin, W. He, C. Zhu, M. Wu, Z. Jin, Q. Zhang, G. Wang, L. Yin. *Int. J. Pharm.* 466(1-2) (2014) 276-285.
- [6] G. Corti, M. Cirri, F. Maestrelli, N. Mennini, P. Mura. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 68(2) (2008) 303-309.
- [7] J.Y. Yin, S.P. Nie, J. Li, C. Li, S.W. Cui, M.Y. Xie. *J. Agric. Food. Chem.* 60(32) (2012) 7981-7987.
- [8] C.W. Weber, E.A. Kohlhepp, A. Idouraine, L.J. Ochoa. *J. Agric. Food Chem.* 41(11) (1993) 1931-1935.
- [9] M. Ahuja, M. Bhatia, K. Saini. *J. Pharm. Investig.* 46(7) (2016) 645-653.