

Preparación y caracterización de espumas sólidas poliméricas, obtenidas a partir de emulsiones altamente concentradas, para aplicaciones farmacéuticas

Aparicio Pelegrin Rosa M ^{*1,2}, Ameli Katayun¹, Soley Cascales Jordi¹, Figueroa Becerra Esteban^{1,2}, Caballero Román Aitor¹, Escribano Ferrer Elvira^{1,2}, Esquena Moret Jordi^{3,4}, Garcia Celma M. José^{1,2,4}

¹ Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Fisicoquímica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona, Joan XXIII 27-31, 08028, Barcelona, España.

² Instituto de Nanociencia y Nanotecnología (IN2UB). Universidad de Barcelona.

³ Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Jordi Girona 18-26, 08034, Barcelona, España.

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN).

*Correspondencia: rosaaparicio@ub.edu

1. Introducción

Las emulsiones altamente concentradas contienen una fracción de fase dispersa superior al 0,74 (empaquetamiento máximo de esferas monodispersas) [1] y pueden utilizarse como plantilla para la obtención de sistemas micro-nanoestructurados [2]. Los materiales porosos poliméricos o espumas sólidas, se pueden preparar a partir de estas emulsiones y se caracterizan por ser materiales sólidos de baja densidad y elevado volumen de poro, con una elevada superficie, tamaño de poro ajustable y la posibilidad de incorporación y posterior liberación de fármacos [3].

En este trabajo de investigación se han obtenido espumas sólidas a partir de emulsiones altamente concentradas en presencia de polímeros como el poliestireno-divinilbenzeno (PS-DVB), poliacrilamida (PAM), quitosano (QS) y ácido hialurónico (HA). A los materiales obtenidos se les ha incorporado ketoprofeno, hidrocloreuro de clindamicina o sulfato de salbutamol en diferentes concentraciones y por distintos métodos para la posible utilización de estos materiales como vehículos en formulaciones farmacéuticas y/o cosméticas.

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales

Estireno (Merck), divinilbenceno (Merck), acrilamida (Merck), bisacrilamida (Merck), quitosano (Sigma-Aldrich), genipina (Challenge Bioproducts Co.), ácido hialurónico (Sigma-Aldrich), BDDE (Sigma-Aldrich).

2.2. Preparación de espumas sólidas e incorporación de fármacos

Se prepararon emulsiones altamente concentradas de fase externa acuosa (O/W) y de fase externa oleosa (W/O). En las primeras se incorporaron los monómeros (estireno y divinilbenceno o acrilamida y bisacrilamida) y en las segundas los polímeros (QS o HA), de acuerdo con su solubilidad en la fase externa, así como los reticulantes. Una vez finalizadas las reacciones de polimerización o la reticulación, se eliminaron los solventes y tensioactivos. A las espumas sólidas obtenidas se les incorporaron los fármacos seleccionados. Para asegurar la incorporación homogénea del fármaco en los materiales macroporosos, se sumergieron en soluciones de agua/alcohol (1:1 p/p) conteniendo un 2 %, 5 % o 10 % de ketoprofeno, clorhidrato

de clindamicina o sulfato de salbutamol. Posteriormente se procedió al secado de las muestras a 50 °C durante 24 h y se cuantificó la incorporación de los fármacos a partir del aumento de peso de las muestras.

2.3. Estudios de liberación

Los experimentos de difusión se llevaron a cabo en:

- Bolsas de diálisis con PBS (pH=7,4) y con los materiales meso/macroporosos impregnadas de fármaco.
- Equipo de disolución (Vision® G2 Elite 8™, Hanson Research) con células de inmersión en vasos de vidrio termostatizados a 37 °C (USP tipo 2).
- Equipo de disolución con cestillos perforados (USP tipo 1).

El medio receptor fue PBS (pH=7,4). La cantidad de fármaco difundido en función del tiempo se determinó por espectrofotometría UV o HPLC. Todos los ensayos se realizaron por triplicado, comparando con un blanco, y bajo condiciones sink.

3. Resultados y Discusión

La impregnación es el punto crítico del proceso ya que depende del tamaño de poro y forma de la espuma sólida, así como de su peso.

Como se observa en la Figura 1, en las espumas sólidas de PS-DVB y QS la cantidad de ketoprofeno y clindamicina incorporados aumenta al aumentar la concentración de la solución de impregnación.

Se observó también un aumento del tiempo de retención del principio activo. en comparación con soluciones con la misma concentración de fármaco. Al comparar con formas farmacéuticas sólidas comercializadas, se observó que la liberación era notablemente más lenta y sostenida. Este aumento en el tiempo de retención no se ha observado con espumas sólidas de QS.

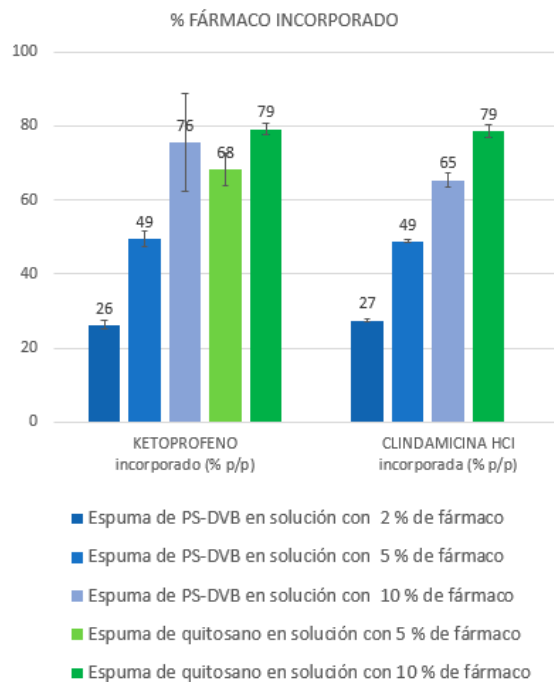


Fig. 1. Incorporación de fármacos a espumas sólidas de PS-DVD y QS.

Asimismo, se observó como el tiempo de retención difiere considerablemente en función del polímero utilizado, siendo mayor para las espumas de PS-DVB y menor para las de HA (figura 2).

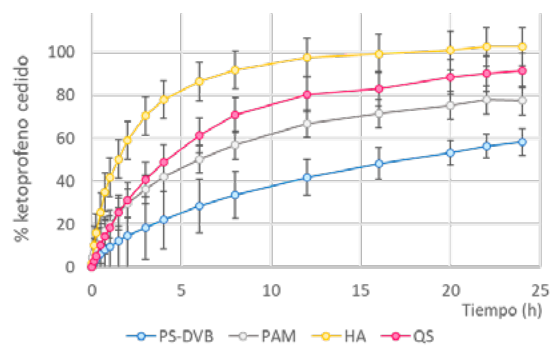


Fig. 2. Porcentaje de ketoprofeno liberado a partir de los distintos materiales porosos.

Los materiales poliméricos meso/ macroporosos ensayados mostraron una menor retención de los fármacos hidrófilos, como la clindamicina HCl.

4. Conclusiones

La retención de los fármacos por las espumas sólidas estudiadas está influenciada por la estructura de la emulsión utilizada como plantilla y que condiciona la estructura porosa,

así como por la composición de los materiales porosos y su afinidad por los principios activos incorporados.

Agradecimientos

Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2016-80645-R), Generalitat de Catalunya (2017SGR-1778) y Unidad Asociada de I+D+i al CSIC: Nanotecnología Farmacéutica.

Referencias bibliográficas

1. Llinàs, M. et al. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2013;394:337–45.
2. Canal, C. et al. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2012;15(1):197-207.
3. Esquena, J. et al. *Langmuir*. 2003;19:2983-8.

Este trabajo debe ser citado como:

Aparicio Pelegrin RM, Ameli K, Soley Cascales J, Figueroa Becerra E, Caballero Román A, Escribano Ferrer E, Esquena Moret J, Garcia Celma MJ. Preparación y caracterización de espumas sólidas poliméricas, obtenidas a partir de emulsiones altamente concentradas, para aplicaciones farmacéuticas. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(2):106-8.