Rev. LatinAm. Metal. Mat.

Artículo Suplemento

www.rlmm.org

OBTENCIÓN DE MICRO/NANOPARTÍCULAS DE POLICAPROLACTONA CARGADAS CON ANTIBIÓTICO COMERCIAL Y POTENCIAL APLICACIÓN EN LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

Yubexi Correa[1], Shelby Ortiz[1], Onelys Sereno[1], Marcos A. Sabino[1]*

1: Grupo B5IDA, Departamento de Química, Universidad Simón Bolívar. AP 89000, Caracas, Venezuela.

* e-mail: msabino@usb.ve

RESUMEN

La encapsulación de un fármaco se usa para controlar su proceso de liberación durante un tiempo prudencial requerido por el tratamiento en el lugar de destino y en cantidades que causen el menor efecto secundario. En esta investigación, a través del método de microemulsión se logró encapsular en micro/nanopartículas un antibiótico de amplio espectro: Sultamicilina, utilizando como material base para la encapsulación Policaprolactona, poliéster biodegradable y biocompatible. Se caracterizaron morfológicamente estas partículas usando Potencial Zetha y Microscopía Electrónica de Barrido, arrojando aglomerados de 1900-3000 nm y tamaño de partículas entre 200-900 nm. La eficiencia de encapsulación medida por UV alcanzó 75%, y bajo medios simulados in vitro, el antibiótico encapsulado se liberó periódicamente comprobándose la aplicación de estas partículas en liberación controlada.

Palabras Claves: *microemulsión, Policaprolactona, micro/nanopartículas, liberación controlada de fármacos.*

ABSTRACT

The advantages for controlled drug delivery include prolonged action, minor quantities of drug use and minimum side effects. Due to its degradation capacity and biocompatibility, polyester like PCL is suitable for controlled drug delivery, which has led to its application in the preparation of a delivery system. In these research micro/nanoparticles formation was performance through microemulsion protocol. Were able to be encapsulated in PCL micro/nanoparticles a commercial antibiotic: Sultamicillin. The morphology of these particles was performed using potential zetha and Scanning Electron Microscopy resulting sizes around 1900-3000 nm for agglomerates and 200-900 nm for particles. The encapsulation efficiency measure using UV was 75% and under simulates in vitro conditions particles shown excellent performance of prolonged release, show great potential for drug delivery systems.

Keywords: *microemulsion, Policaprolactone, micro/nanoparticles, controlled drug delivery.*

1. INTRODUCCIÓN

Dado que cada medicamento tiene un alcance de acción terapéutica por encima del cual es tóxico y otro por debajo del cual deja de ser efectivo, el tema de la dosificación de un fármaco es un asunto delicado [1]. Comúnmente, la concentración del fármaco en la sangre aumenta (al aplicarse la dosis), alcanza un pico máximo y luego disminuye por debajo del nivel efectivo (haciéndose necesaria otra dosis). El objetivo de los sistemas de liberación controlada, donde se están usando polímeros biodegradables como la policaprolactona (PCL), es mantener la concentración del fármaco en el organismo alrededor del nivel efectivo por un tiempo prolongado con una sola dosis, al tiempo que se puede dirigir la liberación del fármaco directamente al sitio de acción dependiendo de la selección de los materiales [2]. El objeto de esta investigación es encapsular un agente antibiótico a través de un proceso de microemulsión utilizando PCL para formar micro/nanopartículas.

2. PARTE EXPERIMENTAL

Para la reparación de las micro/nanopartículas se goteó la fase orgánica (acetato de etilo, polímero y fármaco) sobre la fase acuosa (agua destilada y Tween 80), 1 h bajo agitación con un ultradispersor IKA T10 a 8000 RPM y a 25°C. Se dejó precipitar en reposo, y luego las partículas fueron lavadas, filtradas y liofilizadas [3]. Las micro/nanopartículas obtenidas fueron recubiertas con oro para caracterizarlas por MEB en un microscopio JEOL JSM 6460 a 15 kV. Para medir el tamaño de partículas se usó la técnica de Potencial Zetha, usándose un equipo Potential Zetha Zetatrac-Microtrac. Se dispersaron 20 mg de partículas en una solución diluida de pirofosfato ayudado por un sonicador Hielsher UP400S, (400 W y 24 KHz-70% de frecuencia). Se hicieron los análisis por triplicado. Para determinar la eficiencia de la encapsulación, se liofilizó el residuo del filtrado y el

©2014 Universidad Simón Bolívar

agua de lavado, luego de esto se recuperó un polvo de color blanco correspondiente al fármaco no encapsulado.

La eficiencia se calculó usando la siguiente ecuación: $Eficiencia\ (\%) = \frac{m_{totalfármaco} - m_{fármacolibre}}{m_{totalfármaco}} \times 100$

Para evaluar la liberación del fármaco encapsulado, se realizó una simulación in vitro de un sistema gastro-intestinal. Para ello se tomaron 30mg de las partículas y se sumergieron en 20ml de HCL pH 1,5. Se tomaron alícuotas por triplicado cada 20min durante 4h. Posteriormente, se tomó el sólido resultante del primer proceso y se colocó en una solucion búffer de fosfato a pH 6,5 e igualmente se tomaron alícuotas por triplicado/4h. Se utilizó un equipo Ultravioleta-visible (Varian modelo Cary 50, lámpara de Xenón, celdas de cuarzo de 10 mm), a una longitud de onda=232nm (λmáx de absorción para Sultamicilina o Unasyn). Se realizó una curva de calibración entre 100 y 500 ppm, a partir de la cual se estableció la absortividad molar (ε) del Unasyn, y así se determinó la concentración del medicamento en las alícuotas del ensayo de liberación in vitro [4].

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se reporta que la eficiencia obtenida para la encapsulación (calculada gravimétricamente) resultó está alrededor del 75% para los dos casos estudiados.

La figura 1, muestra las micrografías MEB y los valores obtenidos a través de potencial zetha de las partículas PCL/Sultamicilina: (a) 0,25% y (b) 0,50 % p/v. Se aprecian esféricas, de superficie lisa y con diámetros entre la escala micro y nanométrica. Se ven aglomerados en el orden de 2-3 μm y las partículas entre 200-900 nm.

Los resultados de los ensayos de liberación se presentan en la figura 2. Luego de someter las partículas a las condiciones del medio gástrico simulado sin enzimas por 240 min, se logró una liberación de un 13,9% del fármaco encapsulado (figura 2(a)). Finalizado este tiempo, las partículas remanentes se someten a las condiciones de medio intestinal sin enzimas, donde se alcanza la liberación de casi 89,2% del fármaco luego de otros 240 min de exposición (figura 2(b)). Demostrándose de esta manera la efectividad del sistema de simulación in vitro.

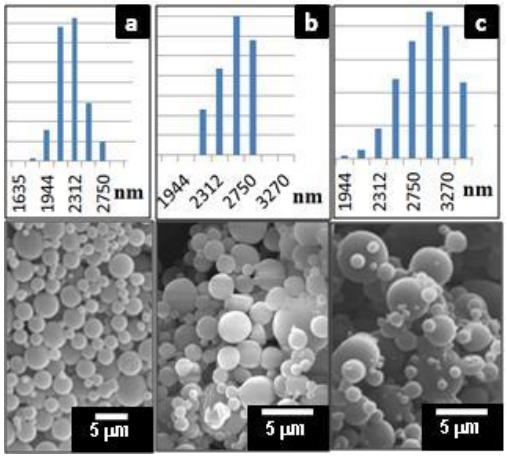


Figura 1. MEB: micro/nanopartículas. (a) PCL; (b)PCL/0,25% y (c) PCL/0,50% cargadas con el antibiótico Sultamicilina.

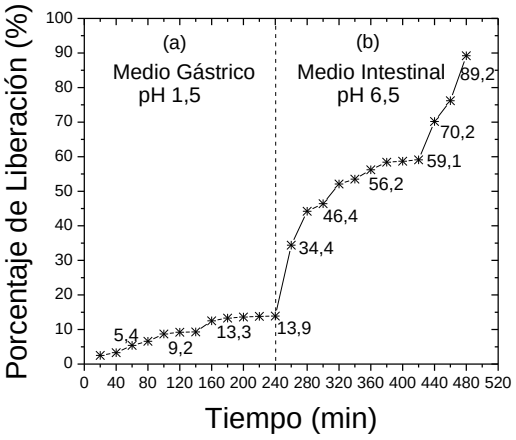


Figura 2. Curva de Liberación del agente activo Sultamicilina (Unasyn) cargado (0,25 % p/v) en las micro nanopartículas de PCL (a) medio gástrico simulado sin enzimas: y (b) medio intestinal simulado sin enzimas.

4. REFERENCIAS

[1]. Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Colloid. Surface. B. 2010; 75(1): 1–18.

[2]. Ghandehari H. Ad. drug deliver rev. 2008; 60(9): 956-957.

[3]. Hernán D, Ligresti A, Gil-Alegre ME, et al., J. Controlled Release. 2012; 161(3): 927–932.

[4]. Martins S, Sarmento B, Souto EB, Ferreira DC. Carbohyd. Polym. 2007; 69(4): 725–731.

©2014 Universidad Simón Bolívar