

MICROESFERAS DE IBUPROFENO PARA ADMINISTRACIÓN INTRAARTICULAR. ESTERILIZACIÓN CON RADIACION GAMMA.

Ana Fernández-Carballido*, Rocío Herrero-Vanrell*, Consuelo Montejo**, Pilar Pastoriza*.

* Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. U.C.M.

** Departamento de Farmacología. Universidad San Pablo C.E.U.

Introducción

En el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, es habitual la utilización de ibuprofeno por vía oral. Con el fin de reducir las reacciones adversas que a nivel gastrointestinal produce este antiinflamatorio, se puede recurrir a su administración por vía intraarticular. Sin embargo la corta semivida del ibuprofeno en la cavidad intraarticular (entre 2 y 3 horas) (1-2), dará lugar a un efecto del fármaco poco duradero.

El objetivo de este trabajo es la elaboración y caracterización de un sistema de liberación controlada (microesferas) de ibuprofeno para administración intraarticular, capaz de reducir los efectos adversos que se producen como consecuencia de la administración por vía oral y capaz de mantener niveles terapéuticos durante un periodo de tiempo prolongado.

Se utiliza como material de recubrimiento el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) de bajo peso molecular (12000 Da). Con el fin de controlar la liberación del ibuprofeno es necesario añadir a la formulación un aditivo (3): labrafil M 1944 CS (4).

Las formulaciones administradas por vía parenteral presentan el requisito de esterilidad, por tanto es imprescindible un proceso de esterilización que no modifique las características finales de la formulación. El proceso seleccionado es la esterilización por radiación gamma en condiciones especiales (5).

Materiales y Métodos

El principio activo utilizado en este trabajo ha sido el ibuprofeno, (R,S) 2(4-Isobutilfenil) propiónico, proporcionado por los laboratorios FAES (Madrid, Spain). Excipientes: PLGA 50:50 ácido DL-láctico-co-glicólico de Pm = 12000 (Boehringer Ingelheim). Alcohol polivinílico de MW 49000 (PVA) (Sigma-aldrich). Como aditivo en la formulación se emplea un aceite: Labrafil M 1944 CS suministrado por Cattefossè.

Métodos de preparación de microesferas

El método empleado para la elaboración de microesferas es el de evaporación de solvente a partir de una emulsión de fase externa acuosa (O/A). La fase interna de la emulsión está compuesta por 1ml de diclorometano (Merck) en el que se disuelven 400mg de polímero, y una mezcla ibuprofeno-labrafil (60mg y 40µl). La fase externa de la emulsión está formada por una solución de PVA (MW 49000Da) al 1% en agua destilada.

Esterilización por radiación "g".

Para esterilizar la formulación, las muestras se introducen en un vial, se empaquetan y se protegen con hielo en el interior de un envase de poliuretano (5). Las bajas temperaturas a las que se someten las muestras evitan que tenga lugar una degradación del polímero como consecuencia del aumento de la temperatura que se produce durante el proceso de esterilización. Las muestras se someten a la radiación **g** en la unidad de Aragamma S.A. (Barcelona, Spain). Siguiendo las recomendaciones de la USP, para

una esterilización efectiva, se debe emplear una dosis de 2.5 megarad (Mrad).

Caracterización de la formulación antes y después de la esterilización.

Tamaño de partícula.

La determinación del tamaño de partícula se lleva a cabo mediante un analizador de partículas (Galai Cis-1) El rango de lectura de la lente del analizador está comprendido entre 0,5 y 150 μm .

Ensayos de cesión

Los ensayos de cesión se llevan a cabo en un baño termostático a una temperatura de $37 \pm 0,2$ °C y con un movimiento constante de 50 rpm Se pesan 20mg de microesferas y se suspenden en 4ml de tampón fosfato (PBS pH=7.4), siendo este el pH teórico del medio fisiológico en el que se habrán de implantar las microesferas de Ibuprofeno. A los tiempos de muestreo prefijados se extrae completamente la solución tamponada y se renueva el liquido de ataque con solución tampón recién preparada.

Rayos X.

El equipo empleado para los estudios de difracción de Rayos X es un difractómetro automático de polvo Philips X'Pert MPD, en configuración θ -2 θ , en el rango angular 5-40° 2 θ , tamaño de paso 0,04° 2 θ y tiempos de conteo 1 segundo por paso.

Cromatografía de permeación por geles (GPC).

El equipo consta de una bomba de alta presión (510 Waters Associates) que impulsa la fase móvil (Tetrahidrofurano THF, Merk) a un flujo de 1ml/min. Se emplean dos columnas de lecho fluido que se disponen en serie en el interior de un horno a una temperatura 35°C. El detector empleado es un refractómetro (410 refractometer Detector-Waters Associates). Tanto la curva patrón como las muestras se disuelven en tetrahidrofurano a una concentración final del 1%. Para la puesta a punto del método se emplean diferentes patrones de poliestireno de

pesos moleculares comprendidos entre 20700 y 570.

Resultados y Discusión

Del total de las formulaciones elaboradas seleccionamos aquella, que libere el principio activo de acuerdo a una cinética de orden cero, capaz de proporcionar niveles terapéuticos de ibuprofeno en liquido sinovial ($8\mu\text{g/ml}$) durante al menos 7 días (1-2). Para ello y basándonos en datos bibliográficos determinamos, a partir del tiempo medio de tránsito sinovial (MTT), la Ksp o constante que rige la salida de ibuprofeno de liquido sinovial a plasma, lo que permite determinar la velocidad de liberación del principio activo a partir de las microesferas ($K_0=24\mu\text{g/h}$).

Para conseguir la aproximación de los perfiles de cesión teórico y experimental son necesarios 40mg de microesferas que contienen 4,5 mg de ibuprofeno (figura 1).

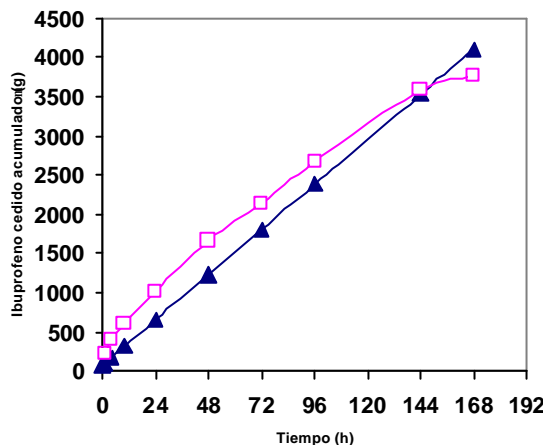


Figura 1: Perfil teórico (s) y cantidades de ibuprofeno cedidas acumuladas (mg) por 40 mg de microesferas (y).

Una vez seleccionada la formulación se caracteriza y se lleva a cabo el proceso de esterilización por radiación gamma.

El diámetro medio de las microesferas es de $39,32 \pm 2,97 \mu\text{m}$ expresado como diámetro volumen. La distribución de tamaños presenta un bajo coeficiente de variación. Tras el proceso de esterilización el tamaño de partícula obtenido se

encuentra dentro de estos límites $39,31 \pm 0,97 \mu\text{m}$. Lo que nos indica que no ha sufrido modificaciones por efecto de la radiación.

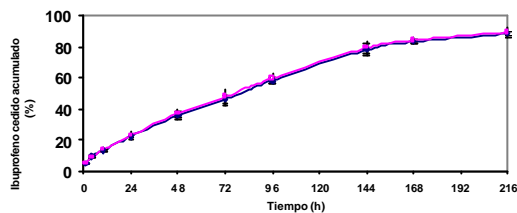


Figura 1: Perfiles de cesión de ibuprofeno antes y después del proceso de esterilización.

Se llevan a cabo los ensayos de cesión para confirmar que no se producen modificaciones en los perfiles antes y después de la exposición de la formulación a radiación "g". En la figura 2 se muestran los perfiles de cesión obtenidos a partir de las microesferas antes y después del proceso de esterilización. Se comparan ambas curvas mediante el empleo del factor de diferencias f_1 y el factor de similitud f_2 . Los resultados obtenidos fueron de $f_1 = 4.20$ y $f_2 = 87.23$, lo que indica superposición de curvas.

En la figura 3 se muestran los resultados obtenidos en el análisis de rayos X. Los resultados muestran un espectro propio de una sustancia amorfa, lo que nos indica que se produce una interacción entre el polímero y el ibuprofeno, y que el principio activo se encuentra disuelto en la matriz polimérica. Tras el proceso de esterilización no se observan modificaciones en el espectro de rayos X.

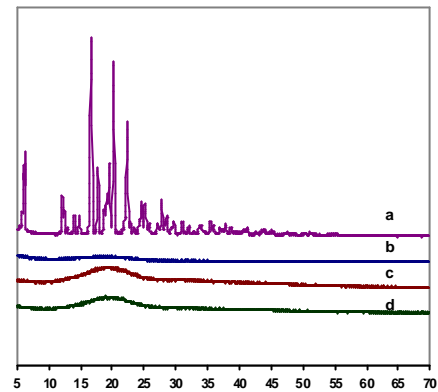


Figura 3: Ibuprofeno (a), polímero (b), Microesferas sin esterilizar (c), microesferas esterilizadas (d).

El peso molecular del polímero obtenido por GPC es de $P_m = 13137$ daltons, se pone de manifiesto la presencia de monómeros de pesos moleculares bajos ($P_m = 980, 403$ y 310 daltons). En el análisis por GPC realizado al aceite labrafil aparecen tres picos que se corresponden con pesos moleculares de $1117, 802$ y 465 daltons. Las microesferas inertes no sufren ningún cambio en el peso molecular ($P_m = 13137$ daltons) que se ponga de manifiesto con esta técnica como consecuencia del proceso de elaboración. En las microesferas conteniendo ibuprofeno no se producen modificaciones en los valores obtenidos, apareciendo el pico correspondiente al polímero y posteriormente el pico correspondiente al ibuprofeno, los picos correspondientes al labrafil pueden encontrarse enmascarados por los monómeros de peso molecular inferiores.

Finalmente se analiza mediante GPC. las modificaciones en la formulación debidas a la radiación esterilizante. Los valores de peso molecular obtenidos (13100 daltons) demuestran que no se producen cambios tras la exposición de las microesferas a 2.5 Mrad de radiación "g".

250 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

Conclusiones

La técnica de esterilización por radiación "γ" en las condiciones descritas resulta adecuada para las microesferas de ibuprofeno elaboradas con PLGA de bajo peso molecular, sin observarse diferencias en las características estudiadas.

Bibliografía

1. Elmquist WF, Keith KH, Sawchuk RJ., Pharm. Res., 11 (12), 1689, (1994).
2. Day RO, Williams KM, Graham GG, Lee EJ, Knihinicki RD, Champion GD.. Clin. Pharmacol. Ther. 43 (5), 480, (1988).
3. Sansdrap P, Moës AJ. .J. Microencapsul., 15 (5), 545, (1998).
4. Gao Z, Crowley WR, Shukla AJ, Johnson JR, Reger JF., Pharm. Res. 12 (6), 864, (1995).
5. Herrero-Vanrell R, Ramírez L, Fernández-Carballido A, Refojo MF., Pharm. Res. 17 (10), 1323, 2000 .

Autor de contacto:

*Ana Fernández Carballido
afernand@farm.ucm.es
Universidad Complutense de Madrid
Avd. de la Complutense s.n.
28040 Madrid
Telf.:913941741
Fax:9139417*