

MICROESFERAS POLIMÉRICAS DE ETILCELULOSA CON CLORHIDRATO DE MORFINA

M. E. Morales Hernández; V. Gallardo Lara; J. L. Arias Mediano y M. A. Ruiz Martínez.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, 18071 Granada

Introducción.

La investigación de sistemas que controlen de forma racional la liberación de fármacos ha sido de vital importancia en la Industria Farmacéutica. Los criterios de elección de un determinado polímero para su utilización en estas formas se basan, lógicamente, en el conocimiento de sus características. El objetivo primordial en el diseño de estos sistemas es el desarrollo de formas de dosificación que permitan alcanzar concentraciones sostenidas y constantes durante el tiempo deseado, proporcionando una respuesta terapéutica constante (1-3). De esta forma, se consigue una mayor eficacia terapéutica del principio activo consiguiendo, a su vez, una reducción de los efectos adversos.

La morfina es de elección en dolores intensos de muy corta duración y en dolor asociado a la fase terminal de estados cancerosos. Su vida media es corta, de ahí la necesidad de administrarla en sistemas de liberación prolongada. En la actualidad, las únicas formas orales que encontramos comercializadas son sólidas, tanto cápsulas como comprimidos de liberación prolongada, de ahí la necesidad de preparación de formas orales líquidas, objetivo perseguido con la preparación que hemos diseñado.

Con esta intención, desarrollamos un látex de etilcelulosa, al que realizamos una exhaustiva caracterización (4-6). Una vez comprobada la estabilidad del mismo, procedimos a incorporarle el clorhidrato de morfina. Estos sistemas están basados en mecanismos de adsorción sobre la

superficie del látex, con el que debe ser biocompatible (6). La gran superficie específica de estos sistemas hace que puedan transportar gran cantidad de fármaco, lo que representa una ventaja, además de conseguir que la liberación del fármaco se haga de manera más lenta y progresiva.

Además, hemos estudiado la inclusión del fármaco durante la reacción de polimerización. De este modo, podemos determinar la capacidad de adsorción superficial y la capacidad de absorción en la matriz de la morfina por las partículas poliméricas a concentraciones crecientes de fármaco. Para ello, hemos recurrido a medidas espectrofotométricas como método de análisis.

Materiales y Métodos

El polímero seleccionado para la elaboración de las suspensiones es la etilcelulosa (9004-57-3) suministrada por ICN Ohio (Estados Unidos), que se caracteriza por un contenido en etoxilos del 48-49.5% y una viscosidad en tolueno o alcohol (solución al 5%) de 45 cPs. La técnica seguida es la propuesta por Vanderhoff y colaboradores (7), aunque la fórmula original se ha sometido a varias modificaciones. De acuerdo con esto, se lleva a cabo la síntesis mediante un proceso de emulsificación de un polímero preformado.

Todos los productos químicos empleados son de calidad analítica y han sido proporcionados por Panreac (España). El agua utilizada en la preparación de soluciones y suspensiones es de

calidad Milli_Q (Millipore). Asimismo, el clorhidrato de morfina ha sido proporcionado por Alcaliber, S.A. (España) y cumple los requisitos exigidos por de la Farmacopea Europea.

Se ha valorado la cantidad de morfina mediante espectrofotometría, utilizando un espectrofotómetro Perkin-Elmer UV/VIS Lambda 2.

Resultados y Discusión

Como hemos citado anteriormente, el objetivo de nuestro trabajo consiste en comparar la adsorción superficial de las partículas poliméricas con la capacidad de absorción en la matriz durante el proceso de síntesis. Previamente, hemos comprobado que, para la

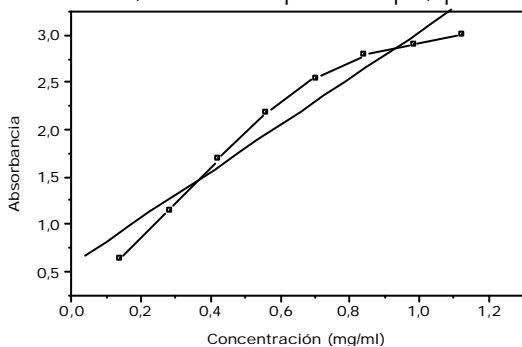


Figura 1. Absorbancias frente a concentraciones.

gama de concentraciones empleadas, se cumple la ley de Lambert Beer hasta una absorbancia de aproximadamente 2.5 (figura 1).

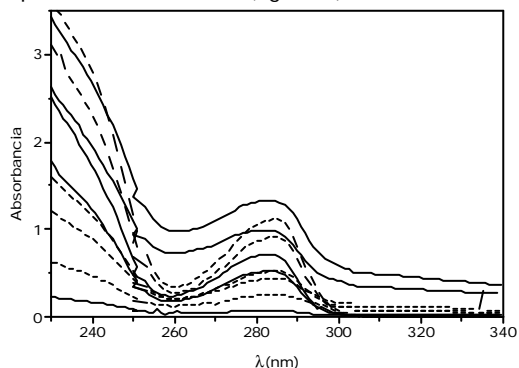


Figura 2. Análisis espectrofotométrico de la adsorción superficial.

Las figuras 2 y 3 muestran los espectros del sobrenadante en relación con las soluciones de fármaco a idénticas concentraciones. De este

modo, podemos determinar la cantidad de fármaco adsorbida. Observamos, en ambos casos, que a medida que aumenta su concentración también lo hace la adsorción superficial, así como la inclusión del mismo en las microesferas, debido a mecanismos fisiorción y quimisorción.

De acuerdo con los datos obtenidos, el porcentaje de fármaco adsorbido en la superficie parece mayor que el incorporado en el interior de las mismas. Sin embargo, resultados obtenidos en un estudio de cesión (8) confirman que las fórmulas a las que incorporamos el principio activo durante la síntesis experimentan un proceso de liberación prolongada. Este hecho puede deberse a los mecanismos antes mencionados, puesto que en este último caso el fármaco debe difundir desde dentro de las microesferas para pasar al medio.

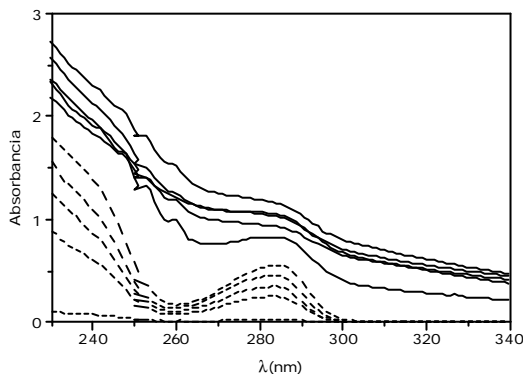


Figura 3. Análisis espectrofotométrico de la absorción en la matriz de las microesferas.

Bibliografía

1. Arnaud,P.; Barthelemy, C.; Beaufort, S.; Boutin, M.S. y Caporal, J., S.T.P. Pharma. Practiques, 2, 500, (1992).
2. Khan, M.Z.I., Drug. Dev. Ind. Pharm., 21, 1037, (1995).
3. Ruiz, M.A.; Gallardo, V.; Delgado, A.V. y Vera, P., Il Fármaco, 49, 147, (1994).
4. Morales, M.E.; Gallardo, V.; Ruiz, M.A. y Reyes, I., IV Congreso Nacional de la Asociación Española de Docentes de Farmacia Galénica, 159, Santiago de Compostela(1999).
5. Morales, M.E.; Ramos-Tejada, M.M.; Arias, J.L. y Ruiz, M.A., Eurhorheo 2002-01, Málaga (2002).

6. Gurny, R., *Pharm. Acta Helv.*, 56, 130, (1981).
7. Vanderhoff, J.W.; El-Aaser, M.S. y Ugelstad, J., *Polymer Emulsification*, United States Patent, N° 4, 177, 177, (1979).
8. Morales, M.E.; Ruiz, M.A., Calpena, A.; Doménech, J. y Gallardo, V., V Spanish-Portuguese Conference on Controlled Drug Delivery, 133, Sevilla (2002).

Autor de contacto:

M. A. Ruiz Martínez

adolfin@ugr.es

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

Campus de Cartuja s/n C. P. :18071

Granada

Telf.: 958243902

Fax: 958248958