

## PRODUCCIÓN DE MICROPARTÍCULAS POR TROMS (TOTAL RECIRCULATION ONE-MACHINE SYSTEM)

G. García del Barrio<sup>1</sup>, F. J. Novo<sup>2</sup>, F. Recarte<sup>1</sup>, M. J. Renedo<sup>1</sup> y J. M. Irache<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. <sup>2</sup>Departamento de Genética. Universidad de Navarra. 31080 Pamplona. España.

### Introducción

Uno de los métodos más utilizados para fabricar micropartículas biodegradables que encapsulen fármacos o moléculas hidrosolubles es el de la evaporación del disolvente tras la formación de una emulsión múltiple de tipo A/O/A (1). Sin embargo, uno de los principales inconvenientes de esta técnica está en la necesidad de utilizar sistemas de agitación muy energéticos (ultrasonidos o Ultra-Turrax®) para emulsionar las distintas fases y obtener micropartículas de pequeño tamaño. Estos sistemas de agitación pueden causar daños estructurales importantes en las macromoléculas biológicas de interés terapéutico (2). El objetivo del presente trabajo fue el desarrollo de un nuevo procedimiento de fabricación de micropartículas que fuese poco agresivo con el material a encapsular y permitiese una fácil aplicabilidad a nivel industrial.

### Material y Métodos

Plasdone® K29-K32 (PVP) de Basf (Alemania). Alcohol polivinílico (PVA), peso molecular 115.000, de BDH (UK). El copolímero del ácido láctico y glicólico (PLGA) utilizado fue el Resomer® RG 502 de Boehringer Ingelheim (Alemania). El diclorometano de Prolabo (UE).

#### Preparación de las micropartículas

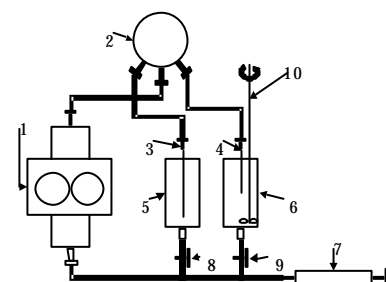
Las micropartículas se prepararon por el método de la evaporación del disolvente tras la formación de una emulsión múltiple de tipo A<sub>1</sub>/O/A<sub>2</sub> utilizando TROMS (3) (ver Figura 1).

Para la evaluación del potencial del nuevo procedimiento se analizó la influencia del tiempo de recirculación y del diámetro interno de la aguja <sup>1</sup> en el tamaño de las micropartículas, que se prepararon con la siguiente formulación:

- Fase A<sub>1</sub>: PVP 5% p/v, en 200 µl de agua
- Fase O: RG 502 5% p/v en 3 ml de DCM
- Fase A<sub>2</sub>: PVA 0,5% p/v en 20 ml

Las condiciones de trabajo de la máquina se fijaron como se indica a continuación:

- **Emulsión A<sub>1</sub>/O**: diámetro interno aguja: 0,12 mm; flujo de bombeo: 20 ml/min; tiempo de recirculación: 0-60 s
- **Emulsión A/O/A<sub>2</sub>**: diámetro interno aguja: 0,12 - 0,17 mm; flujo de bombeo: 20 ml/min; tiempo de recirculación: 0-6 min.



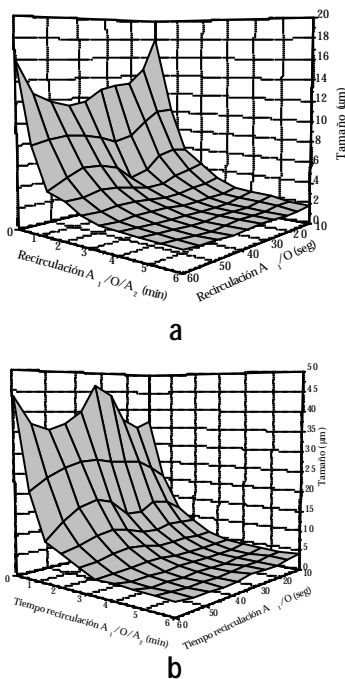
**Figura 1.** Esquema del aparato TROMS. ¶ Sistema de bombeo; · Válvula multivía; ⤴ y ⤵ Agujas de inyección; ◯ y » Vasijas de mezclado; ¼ Jeringa de vidrio para la incorporación de la fase orgánica; ½ y ¾ Válvulas de control; ⚙ Sistema de agitación (opcional).

**Caracterización de las micropartículas**

La caracterización se realizó determinando el tamaño de las micropartículas (Mastersizer S), determinando la calidad de la emulsión múltiple por microscopía óptica, analizando la morfología de las mismas mediante SEM y cuantificando el contenido en diferentes moléculas modelo.

**Resultados**

La Figura 2 muestra la influencia del tiempo de recirculación de las dos emulsiones en el tamaño de las micropartículas resultantes, en función del diámetro interno de las agujas utilizadas. En ambos casos, el tiempo de recirculación de la emulsión A/O no tuvo gran influencia sobre el tamaño de las micropartículas. Sin embargo, la recirculación de la emulsión múltiple o segunda emulsión sí fue determinante.



**Figura 2.** Evolución del tamaño de las micropartículas en función del tiempo de recirculación de A<sub>1</sub>/O y A<sub>1</sub>/O/A<sub>2</sub>, para la aguja <sup>1</sup> de 0,12 mm (panel a) y de 0,17 mm (panel b).

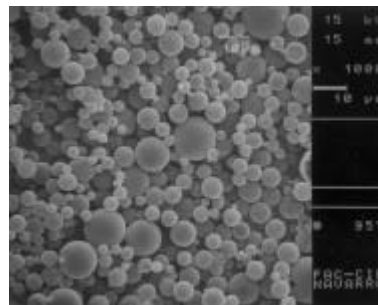
Al aumentar el tiempo de recirculación, disminuyó el tamaño de las micropartículas hasta alcanzar un límite mínimo no superable y

aparentemente relacionado con el diámetro de la aguja inyectora de las fases.



**Figura 3.** Fotografías de las emulsiones múltiples obtenidas con distintos diámetros para la aguja <sup>1</sup>: (a) 0,12 mm; (b) 0,17 mm; Barra: 5 mm.

Por otra parte, al disminuir el diámetro de la aguja, el tamaño de las micropartículas obtenidas es menor, lo que también puede observarse al analizar las emulsiones resultantes (figura 3). En la figura 4 puede apreciarse, además, como las micropartículas fabricadas por TROMS presentan una superficie homogénea y lisa.



**Figura 4.** Fotografía tomada por SEM de las micropartículas preparadas por TROMS.

**Conclusiones**

TROMS aporta las siguientes ventajas que lo hacen apto para su aplicación a nivel semi-industrial: (i) método fácilmente reproducible; (ii) uniformidad y selección de los tamaños de las micropartículas obtenidas; (iii) evita el uso de técnicas agresivas de emulsificación; (iv) minimiza la intervención humana durante la etapa de producción; (v) permite controlar, en todo momento, los parámetros de fabricación como pueden ser la temperatura, volúmenes de mezcla, cantidades inyectadas, etc.

**Bibliografía**

- Ogawa Y, Yamamoto M, Okada H, Yashiki T, Shimamoto T, Chem. Pharm. Bull. 36, 1095-1103 (1988).

2. Hsu Y-Y, Hao T, Hedley ML, J. Drug Target. 7, 313-323 (1999).
3. García del Barrio G, Novo FJ, Recarte FJ, Renedo MJ, Irache JM: (Solicitud de Patente Internacional N°: PCT/ES01/00100)

*Autor de contacto:*

*Guillermo García del Barrio*

[ggarcia@unav.es](mailto:ggarcia@unav.es)

*Universidad de Navarra. Apdo 177 - 31080 Pamplona.*

*Telf.: 948 425 600 Fax: 948 425 740*