

MICROPARTÍCULAS DE PECTINA CON BUDESONIDA PREPARADAS POR SPRAY-DRYING

Susana Sánchez, Manuel Guzmán

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá. 28871. Alcalá de Henares (Madrid). España.

Pectin Microparticles with Budesonide Prepared by Spray-Drying

Abstract

Spray-drying technique was applied to produce budesonide loaded microparticles (MP) from the mucoadhesive and biodegradable polysaccharide pectin (35% esterification degree). A screening experimental design was used to check the effect of three factors (inlet air temperature, T °C, pump setting at feed spray rate, B%, and aspirator setting level, A%) on MP characteristics. Scanning electron microscopy (SEM) showed practically spherical and smooth MP without no drug crystal outside; the observed particle size agrees with that obtained by light scattering method. In all cases the entrapment efficiency was closed to 100%. Calorimetric studies revealed bds might be dispersed at the amorphous state within the network matrix of MP. Multiple regression analysis showed high correlation levels ($r^2 \approx 0,9$) of humidity, yield, loading and particle size with %A, %B and T factors. Inlet air temperature is the most influent parameter on MP characteristics, being the loading only dependent on it. Humidity is not affected by A, whereas yield is not by B. Even though all of them (A, B and T) modify mean particle size the aspirator setting level has the strongest influence. This MP could be used to administer budesonide by different routes.

Resumen

La técnica de Spray-Drying se ha utilizado para preparar micropartículas (MP) con budesonida a partir de un polisacárido mucoadhesivo y biodegradable la pectina (grado de esterificación 35%). Un diseño experimental tipo screening se ha utilizado para analizar el efecto de tres factores (temperatura de entrada, T°C, velocidad de alimentación de la bomba, B%, nivel de

aspiración, A%) sobre las características de las MP. La microscopía electrónica de barrido (SEM) mostró micropartículas esféricas y lisas, sin cristales en su exterior; el tamaño de partícula observado coincidió con el obtenido por técnicas de difusión de luz. En todos los casos, la eficacia de encapsulación estuvo próxima al 100%. Los estudios calorimétricos pusieron de manifiesto que el fármaco podría estar disperso al estado amorfo en la matriz de las MP. Con un análisis de regresión múltiple se obtuvieron niveles elevados de correlación ($r^2 \approx 0,9$) al ajustar los resultados de humedad, rendimiento, carga y tamaño de partícula frente a los factores A, B y T. La temperatura de entrada es el factor más influyente en las características de las MP, y el único que condiciona la carga del fármaco. La humedad no está afectada por A y en el rendimiento no influye B. Aunque todos los factores (A, B y T) modifican el tamaño medio de partícula, el nivel de aspiración es el que tiene una mayor influencia. Estas MP podrían ser de utilidad para la administración de budesonida por distintas vías.

Introducción y objetivos

El spray-drying es una técnica de secado y elaboración de preparados pulverulentos, gránulos y micropartículas (MP). Su versatilidad para la encapsulación tanto de sustancias hidro como liposolubles, sensibles o termoresistentes, y su adaptabilidad a la escala industrial la convierten en una técnica ampliamente utilizada. Los equipos emplean un inyector a presión para lograr la atomización y dispersión del producto en la misma dirección del aire caliente que circula en el sistema. Por otro lado, las características fisicoquímicas de la formulación, la velocidad de alimentación, la temperatura, el flujo del aire y del aspirador son factores que condicionan las propiedades del producto final

como su humedad, tamaño de partícula y rendimiento. Por ello resulta muy conveniente el desarrollo de diseños experimentales para analizar la influencia de estos parámetros y optimizar el proceso de preparación de MP.

La bds es un glucocorticoide utilizado en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos del tracto respiratorio, tanto de zonas profundas (asma, obstrucción pulmonar) como de vías altas (polipos nasales) (1). En el caso de la administración nasal, sería de utilidad el empleo de polímeros mucoadhesivos que aumentaran el tiempo de residencia (2,3). Además, si las MP son administradas al estado seco pueden incrementar su adherencia a la mucosa. La pectina es un polisacárido natural cuya biocompatibilidad y propiedades mucoadhesivas lo hacen atractivo para la preparación de formulaciones por diversas vías, entre ellas la ocular (4). Celulosas y manitol se han utilizado en la preparación de MP para vía nasal (5).

El objetivo de este trabajo ha sido el desarrollo y optimización de un método de preparación de micropartículas (MP) de pectina con budesonida (bds), mediante spray-drying, evaluando las variables que influyen en el proceso de encapsulación y caracterizando las MP obtenidas.

Material y Métodos

La bds fue suministrada por Aldo-Unión (España); la pectina 12CG por Hercules (Dinamarca); el dihidrógenofosfato de potasio por Merck (Alemania); el cloruro de sodio por Panreac (España) y el hidrógenofosfato de sodio y los solventes acetonitrilo y etanol (grado HPLC) por Scharlau (España). El agua utilizada fue de calidad ultrapura (Millipore®).

Método de preparación de las MP. La bds se dispersó en agua ultrapura empleando una sonda de ultrasonidos (Bransonic), incorporando posteriormente esta suspensión a una dispersión coloidal de pectina en agua, de forma que la

concentración final de polisacárido fuera del 2,5 % y la de bds del 0,03% . A continuación, la formulación fue atomizada en un equipo Mini Spray Dryer B-290 (Büchi), con un diámetro de aguja de 0,7 mm.

Caracterización de las MP

a) La morfología y la presencia o no de cristales de bds en el exterior de las MP, se examinó por microscopía electrónica de barrido, SEM, (DSM 950, Zeiss, Alemania)

b) El tamaño de partícula se determinó por difusión de la luz (Microtrac SRA®, Leeds & Nothrup), tras dispersión de las MP en etanol.

c) El contenido de fármaco se valoró por HPLC (Waters) a 245 nm, utilizando como fase móvil acetonitrilo:agua (40:60) a un flujo de 1 ml/min. Previamente las MP se rompieron con una mezcla de tampón fosfato pH 7,4 (5,5mL), NaOH 0,1M (2 mL) y acetonitrilo (5 mL), separándose la bds, extraída y disuelta, por centrifugaron a 25.000rpm (30 minutos).

d) El estado físico del fármaco en las MP se estudió por calorimetría diferencial de barrido (DSC Mettler-Toledo, España), en el intervalo 10 a 300°C, a una velocidad de 10 °C/min.

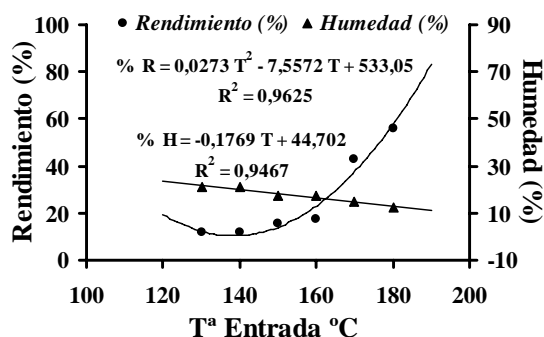
e) La humedad residual se obtuvo con una termobalanza infrarroja (Mettler-Toledo)

Análisis estadísticos: Los datos fueron tratados con el programa Statgraphics Plus (2000).

Resultados y Discusión

En estudios preliminares se analizó la influencia de tres variables tecnológicas: cantidad de formulación por unidad de volumen que llega al atomizador o % del caudal de bombeo máximo (%B), temperatura en la cabeza de inyección (Tentrada °C) y % de la capacidad de aspiración máxima del ciclotrón (%A). Los parámetros evaluados fueron la humedad residual (%H) y el porcentaje en peso de las MP obtenidas o rendimiento (%R).

Figura 1. Influencia de la temperatura de entrada. (aspiración 100% y bomba 35% constantes).



En la figura 1 se aprecia que al aumentar la temperatura el rendimiento es mayor, según una relación polinómica de segundo grado, mientras que por el contrario, la humedad residual disminuye linealmente.

La intensidad de aspiración del ciclón influye de forma lineal en el rendimiento, siendo la pendiente mayor para un caudal de bombeo B=35% (%R = 0,5501T + 0,309), que para B=15% (%R = 0,353T + 13,43). En ambos casos, la humedad residual es prácticamente constante, con valores del 10,88±1,06% y 2,01±0,23%.

El rendimiento y la humedad residual, en menor medida, son también función directa del caudal de bombeo (Fig. 2).

Figura 2. Influencia del caudal bombeado (aspiración 100% y temperatura 180°C constantes)

Diseño experimental

Se planificó y desarrolló un diseño factorial tipo screening 2^3 para analizar el efecto de los factores Tentrada (130-180°C), B (10-35%) y A (50-100%) sobre las características de las MP. En todas las condiciones se obtuvieron partículas sensiblemente esféricas, sin que en ningún caso, se apreciaran, cristales de bds al microscopio (Fig. 3). Los tamaños medios observados, varían con las condiciones de elaboración, y son coincidentes con los obtenidos de las medidas de dispersión de luz.



Figura 3. Microfotografía al SEM. MP cargadas con bds. Condiciones: B=10%, T=180°C, A=100%.

Los resultados alcanzados de humedad residual diámetro, rendimiento, recuperación y carga de fármaco en las MP, se correlacionaron con los factores del diseño experimental (B, Tentrada y

A) mediante regresión múltiple, obteniéndose las ecuaciones de la tabla 1. Se utilizó como criterio de significancia de los términos de la ecuación para simplificación del modelo, el p-valor $\geq 0,10$, ya que en ese caso el término no resulta significativo con un nivel de confianza $\geq 90\%$. El valor de R^2 representa el índice de ajuste al modelo y se ha calculado teniendo en cuenta sus grados de libertad.

Tabla 1. Resultados del ajuste de la regresión múltiple obtenidos de los datos del diseño experimental.

Variable	Ecuación	R ²
Humedad (H)	$12,919 + 0,384 \cdot B - 4,653 \cdot 10^{-5} \cdot T^2$	0,9079
Tamaño (D)	$11,897 \cdot B - 0,032 \cdot B \cdot A - 4,861 \cdot B \cdot T$	0,8495
Recuper. bds (F)	$0,25 \cdot T \cdot A - 0,005 \cdot T \cdot A \cdot B - 0,05 \cdot T^2$	0,9800
Rendim (R)	$5,63 \cdot 10^{-3} \cdot A - 48,31 \cdot 10^{-2} \cdot A$	0,9584
Carga (G) bds/MP	$1,938 \cdot 10^{-2} \cdot T - 7,318 \cdot 10^{-5} \cdot T^2$	0,9402

El factor más importante que aparece en todas las expresiones, es la temperatura en la cabeza del atomizador. La cantidad de bds por unidad de masa de la partículas o índice de carga, solo resulta ser dependiente de ella, ajustándose bien los datos a un polinomio de segundo grado ($r^2 = 0,9402$). Además en la recuperación de bds T tiene un papel decisivo. En todos los casos la eficiencia de encapsulación está próxima al 100%. La humedad no está influida por la intensidad de aspiración, ni el rendimiento por el caudal de la bomba, como se aprecia en los gráficos superficie respuesta (fig 5). Sin embargo este factor condiciona grandemente el tamaño de partícula ($D=11,897 \cdot B - 0,032 \cdot B \cdot A - 4,861 \cdot B \cdot T$). Giunchedi (4) con una concentración de pectina del 1% en nuestras condiciones mínimas de Tentrada y máximas de B obtiene MP de pectina con piroxicam de 10µm con rendimiento del 40%. Sin embargo, incluye en la formulación que se atomiza un disolvente orgánico (acetona). En nuestro caso se trata de una suspensión acuosa del fármaco, con menor riesgo en el proceso y ausencia de contaminación ambiental.

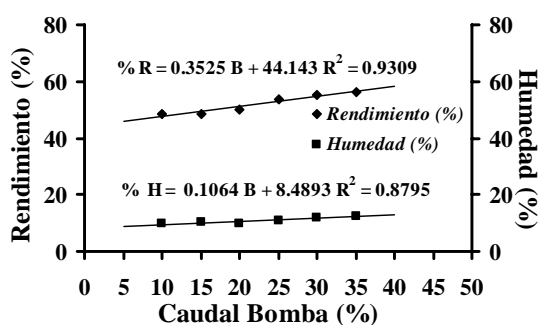


Figura 5. Diagrama superficie respuesta para:
 A) humedad ($\%H = 23,807 + 0,384 B - 0,144 T$).
 B) rendimiento ($\%R = 5,63 \times 10^{-3} T \cdot A - 48,31 \times 10^{-2} A$)

Del análisis calorimétrico realizado a las materias primas (budesonida y pectina) y a las MP cargadas (Fig.6), se deduce que el agua de constitución de la pectina (endoterma 105,6-150,8°C) desaparece en el producto final y que la bds, al no observarse su pico de fusión (161,6°C), podría encontrarse en forma amorfa, dispersa en la matriz de las partículas.

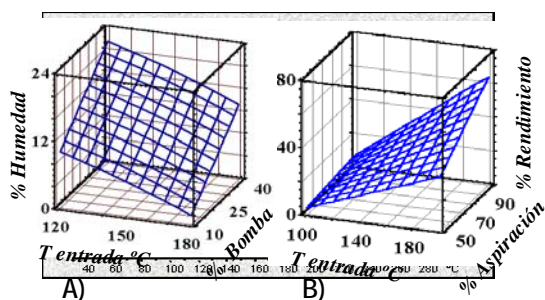


Figura 6. Termogramas obtenidos por DSC para bds (a), pectina (b) y MP cargadas(c).

Conclusiones

Se han desarrollado formulaciones de MP de pectina con bds, que podrían ser de utilidad para administración nasal, ocular u oral. Las partículas obtenidas a 180°C, con un caudal de 5 ml/min y aspiración de 40 m³/h mostraron con rendimiento de 49,5%, carga 1,46% p/p y tamaño medio de 19,51±6,88 μm podrían ser aptas para vía nasal.

Bibliografía

- (1) Ballesteros, F. y cols., "The effect of corticosteroids in patients with nasal polyposis and asthma", American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, vol.131,P194, N.Y., 2004
- (2) Hasçıçek, C. y cols., "Mucoadhesive microspheres containing gentamicin sulfate for nasal administration: preparation and in vitro characterization", Il Farmaco 58, 11-16, (2003).
- (3) Alpar H.O., y cols., "Biodegradable mucoadhesive particulates for nasal and pulmonary antigen and DNA delivery", Advanced Drug Delivery Reviews, 57, 411-430, (2005).
- (4) Giunchedi, P. y cols., "Pectin microspheres as ophthalmic carriers for piroxicam: evaluation in vitro

and in vivo in albino rabbits", European Journal of Pharmaceutical Sciences, 9, 1-7 (1999).

- (5). Sacchetti, C. y cols., "Caffeine microparticles for nasal administration obtained by spray drying", International Journal of Pharmaceutics 242, 335-339, (2002).

Agradecimientos

Al MEC por la Beca FPU a Susana Sánchez

Autor de contacto:

Nombre y apellidos Susana Sánchez

e-mail: susana.sanchez@uah.es

Institución: Universidad de Alcalá.

Dirección: Facultad Farmacia. Campus Universitario.

Ciudad: Alcalá de Henares, 28871.

Telf.: 91.885.46.72

Fax.: 91.885.46.58

VII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica
Salamanca, 6-8 Febrero 2005

Autor de contacto

Apellidos: SÁNCHEZ AMORES Nombre: SUSANA
Centro/Institución: Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad
de Farmacia. Universidad de Alcalá
Dirección: Campus Universitario. Ctra. N-II, km. 33,600.
Correo electrónico: susana.sanchez@uah.es
Teléfono: 91. 885.47.21
Fax:: 91.885.46.58.....

**Título de la comunicación: “Micropartículas de Pectina con
Budesonida Preparadas por Spray-Drying”**
.....

Sección:

- Tecnología Farmacéutica
 Biofarmacia y Farmacocinética
 Docencia

Preferencias:

- Oral
 Poster
 Indiferente _

Si es elegida para presentación oral, emplearía:

- Diapositivas
 Transparencias
 Presentación en PowerPoint

Secretaría del comité científico:

Dr. Juan J. Torres Labandeira
Correo electrónico: sefig2005@yahoo.es
Teléfono: 981 594 627 / 981 563 100 Ext 15009 / 14909