

COMUNICACION CORTA

Perfil de liberación controlada de ASA soportada en biomateriales compuestos de hidroxiapatita-POVIAC

Javier Aragón Fernández, Nayrim Brizuela Guerra y Ramón González Santos.

Laboratorio de Biomateriales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba. e-mail: javier.aragon@cnic.edu.cu

Recibido: 6 de octubre de 2006. Aceptado: 24 de noviembre de 2006.

Palabras clave: biomateriales, composites, sistemas de liberación controlada, hidroxiapatita, HAP-200, POVIAC.
Key words: biomaterials, composites, controlled release system, hydroxyapatite, HAP-200, POVIAC.

El empleo de biomateriales como soportes de medicamentos en los sistemas de liberación controlada de drogas,¹ constituye una importante aplicación que ha centrado la atención de los especialistas en las últimas décadas.² Esto es una consecuencia de los éxitos que se han alcanzado en su empleo en la cirugía reconstructiva y maxilofacial en varias especialidades médicas, tales como, Traumatología, Ortopedia, Ortodoncia, etc.³ En estos casos, se desea la reconstrucción o reposición del tejido vivo y el tratamiento simultáneo de diferentes patologías.

Actualmente, se trabaja intensamente en la fabricación de materiales compuestos o mixtos (composites), formados por fosfatos de calcio e hidroxiapatita con diferentes tipos de polímeros naturales y sintéticos con el fin de lograr productos con propiedades químicas, físicas y mecánicas más parecidas al hueso y con los

cuales se pueda lograr un mejor desempeño funcional como sustitutos del injerto óseo.⁴ La hidroxiapatita Coralina® (HAP-200) es un biomaterial para implantes óseos y oculares de uso clínico extendido en todo el país, que ha demostrado ser muy biocompatible, no reabsorbible y osteoconductor,⁵ además de poseer una probada biocompatibilidad con el hueso.⁶⁻⁸ El polivinilacetato producido en el Centro Nacional de Investigaciones Científicas se encuentra registrado con la marca POVIAC y se caracteriza por presentar una masa molecular promedio de 24 450 Da. Se utiliza fundamentalmente en la fabricación de tabletas, como matriz controladora de la entrega de fármacos y como soporte para la fabricación de medicamentos de acción sostenida.⁹ En este trabajo, se realizó la evaluación de seis formulaciones de un biomaterial compuesto por hidroxiapatita, POVIAC^{10,11} y

carbonato de calcio (CaCO_3) como soporte para la liberación controlada de medicamentos. En la presente investigación se utiliza el ácido acetilsalicílico (ASA) como medicamento a liberar, debido a que se conocen composites en los que se incorpora este fármaco.¹² El composite estudiado presenta excelentes características físicas y químicas, además es de fácil obtención y tiene una gran estabilidad, por lo que este sistema pudiera tener amplia perspectiva de aplicación en la restauración del tejido óseo y el tratamiento simultáneo de diferentes patologías del hueso, donde podría actuar como soporte para la liberación controlada de fármacos. Se ha observado por Microscopia Electrónica de Barrido, que en las formulaciones estudiadas la morfología de los componentes es heterogénea en cuanto a tamaño y forma de los cristales (Fig. 1 (a, b y c). Este hecho contribuye a la forma-

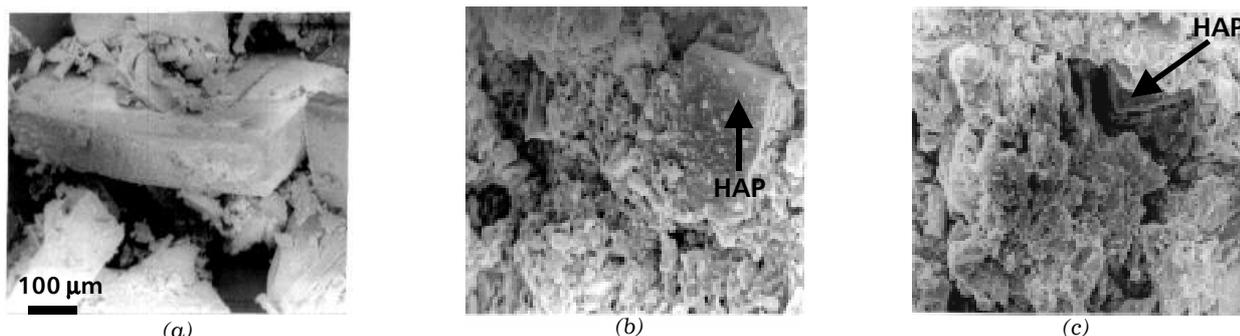


Fig. 1. Se observan cristales de hidroxiapatita de diversos tamaños, los cuales se fusionan entre sí dando lugar a diferentes empaquetamientos (a). Todos los microcristales de HAP-200 son envueltos por el POVIAC de manera uniforme (b y c).

ción de grietas o canales que pueden ser ventajosas si este biomaterial se emplea como soporte para la difusión de algún fármaco (liberación controlada), aunque por otro lado, puede disminuir la biocompatibilidad del composite al no contar con una superficie de contacto inmediata entre la hidroxiapatita libre y el hueso.¹²⁻¹⁴ El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio preliminar sobre la liberación de ASA en seis formulaciones del composite compuesto por HAP-200, POVIAC y CaCO₃ para evaluar el comportamiento de dicho sistema como soporte para la liberación controlada de fármacos.

Se prepararon seis formulaciones con diferente composición en cuanto a contenido de HAP-200, POVIAC y CaCO₃ (Tabla 1), para lo cual, se escogieron diferentes cantidades de POVIAC comprendidas entre el 10 y 20 %, ya que esas son las condiciones que mejores perfiles de liberación se presentan.⁵ Se realizó la mezcla de HAP-200 (en forma de granulado con tamaño de partícula entre 80 y 100 μm) con el medicamento y el CaCO₃ (en las formulaciones 4, 5, 6), esta mezcla se homogenizó con acetona, luego, se colocó en una estufa al vacío por dos horas a 60 °C. Posteriormente, esta mezcla sólida se humectó con una disolución alcohólica de POVIAC al 39,6 % y se puso a secar al vacío por cuatro horas a 60 °C. Se pesaron 1,2 g de las formulaciones obtenidas y se realizó el prensado en forma de tabletas a una presión de 7 MPa. Se observó una buena compactación. Después, las tabletas se sumergieron en una disolución reguladora de fosfato que simulaba las concentraciones del medio biológico con un pH = 7,4 ± 0,3.¹⁵

Los ensayos de liberación se realizaron en un disolutor Pharma-Test, con agitación constante dentro de cada vaso a 100 r/min. Se utilizaron 900 mL de la disolución reguladora de fosfato a (37 ± 0,5) °C como medio de disolución, se utilizó una tableta en cada vaso. Se extrajeron alícuotas de 2,3 mL para la determinación espectrofotométrica de ASA a intervalos de media hora durante tres horas, las cuales fueron diluidas en 10 mL de una disolución de NaOH 0,2 mol/L para la determinación espectrofotométrica en un equipo UV Shimadzu UV 160-A, a una longitud de onda de 298 nm. Esta técnica de análisis, está implementada en el Laboratorio de Polímeros del Centro Nacional de Investigaciones Científicas.¹³

Tabla 1. Composición de las formulaciones estudiadas.

Formulación	HAP-200	ASA	CaCO ₃	POVIAC
	(%)			
1	87,0	2,5	0,0	10,5
2	82,5	2,5	0,0	15,0
3	78,0	2,5	0,0	19,5
4	69,0	2,5	18,0	10,5
5	64,5	2,5	18,0	15,0
6	60,0	2,5	18,0	19,5

En los perfiles de liberación se pudo observar que en el caso de las formulaciones 1, 2 y 3 (Fig. 2) a medida que aumenta la cantidad del polímero en la formulación disminuye la velocidad de liberación de dichos sistemas y además, a las 3 h solo se libera entre 0,2 y 0,3 % de el fármaco ocluido en dichas formulaciones. La formulación 1 es la que más rápidamente libera el fármaco por tener la menor cantidad de polímero (10,5 %).

Por otra parte, en el caso de las formulaciones 4, 5 y 6 la cantidad de fármaco liberado a la disolución está entre 0,085 y 0,2 % al cabo de las 3 h, por lo que se puede afirmar que estas formulaciones se comportan igual que las anteriores en cuanto a la velocidad de liberación, la cual disminuye a medida que se incrementa la cantidad de POVIAC en las formulaciones (Fig. 3), además, hay que señalar que las formulaciones 5

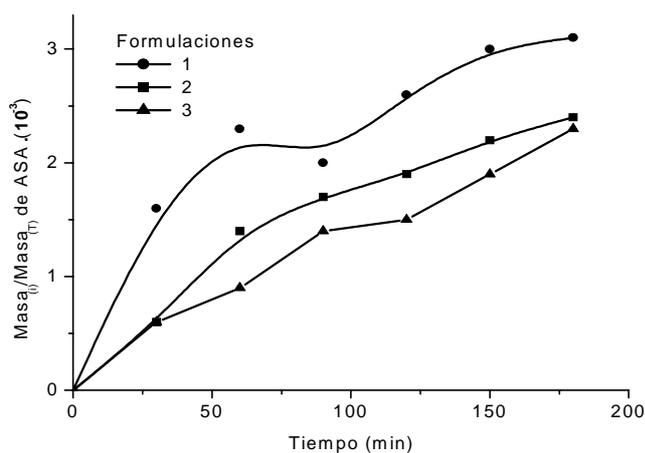


Fig. 2. Perfil de liberación de ASA en las formulaciones del composite en estudio con 10,5; 15,5 y 19,5 % de POVIAC.

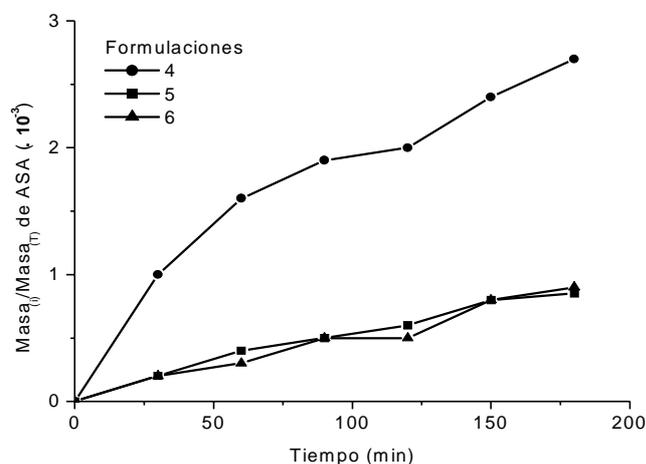


Fig. 3. Perfil de liberación de ASA en las formulaciones del composite en estudio con 10,5; 15,5 y 19,5 % de POVIAC y 18 % de CaCO₃.

y 6 tienen un perfil de liberación muy parecido, comprobándose que en las formulaciones 5 y 6 la cantidad de fármaco liberado es muy pequeña, sólo el 0,08 % a liberar, lo cual es de esperar debido a que éstas son las formulaciones que mayor contenido de POVIAC presentan (15,5 y 19,5 %) y además, contienen un 18 % de CaCO₃, comportamiento vinculado a la menor solubilidad de este compuesto, aspecto que redundo en una mayor resistencia a la penetración del medio al interior de la matriz. El comportamiento encontrado en este estudio es similar al reportado para materiales compuestos en los que la matriz polimérica es responsable de regular el proceso de liberación del fármaco ocluido en el interior de dicha matriz hacia el medio.¹⁶

De los resultados se pudo concluir que a medida que se aumenta el contenido de POVIAC en el composite es capaz de controlar y retardar la liberación del fármaco que se encuentra ocluido en su matriz, por lo que sería recomendable estudiar este comportamiento a largo plazo para determinar si la velocidad de liberación se mantiene constante o no y además, evaluar sus propiedades mecánicas por constituir un buen prototipo para continuar las diferentes fases de estudio como posible biomaterial de implante óseo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento al M.C. Gastón Fuentes Estévez por la asesoría y apoyo técnico brindado.

BIBLIOGRAFIA

1. Vallet Regí M. y Doadrio Villarejo A. Liberación de fármacos en matrices

- biocerámicas: Avances y perspectivas. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia, Monografía XIX. (<http://www.ranf.com/publi/mono/mesoporoso.pdf>), 2005. Consultado: 28 de septiembre de 2006.
2. Monge Vega A., Antonio Hueso J. Baeyens W. y Vallet Regí M., García Campaña A. Nuevas Oportunidades y Tecnologías en el Descubrimiento de Fármacos y Medicamentos. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia, (<http://www.ranf.com/pdf/funda/nuevas.pdf>), 2004. Consultado: 28 de septiembre de 2006.
3. Benjamín Valdez S., Michael Schorr W., Ernesto Valdez S. y Mónica Carrillo B. Biomateriales para la rehabilitación del cuerpo humano. Ciencia y Desarrollo en Internet. (http://www.real-academia-de-ingenieria.org/publicaciones/discursos_ingreso/brpech.pdf), 2005. Consultado: 28 de septiembre de 2006.
4. Vallet Regí M. Biomateriales para sustitución y reparación de tejidos. (<http://www.aecientificos.es/empresas/aecientificos/documentos/Biomateriales.pdf>), 2003. Consultado: 28 de septiembre de 2006.
5. Blardoni F. Maestre H. y González R. Bioimplantes de Coral en Ortopedia. III Congreso Internacional de Biomateriales, Ciudad de La Habana, Cuba, 2003.
6. González Santos R., Blardoni F., Maestre H., Pereda O., Pancorbo E. and Ciénaga M. Long term results of the coralline porous hydroxyapatite HAP-200 as bone implant´ biomaterial in Orthopedics and Traumatology. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **32**, 97-101, 2000.
7. Conttrel A. and Wolford L.M. Long-term evaluation of the use of coralline hydroxyapatite in orthognatic surgery. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, **56**, 935, 1998.
8. Ayers A., Simske J., Nunes R. and Wolford L.M. Long-term bone ingrowth and residual microhardness of porous block hydroxyapatite implants in human. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, **56**, 1297, 1998.
9. Contreras J., Pérez N., González R., Ontivero E. and López M. Single Dose Study of the bioequivalence of two sustained release theophylline formulations. **Arzneim-Forsch./Drug Res.**, **48**, 259-262, 1998.
10. Suzarte Paz A., Echevarría M., Iglesias G., Días E. y Jordán G. Procedimiento de obtención de polivinilacetato y copolímeros de acetato de vinilo-alcohol vinílico y empleo de los mismos como aglutinantes y matrices de control de entrega de principios activo. Patente Cubana No. 22880, 2003.
11. González R. y Suzarte A. Biomateriales compuestos para implantes óseos. Solicitud de Patente No. 2003-0237. Oficina Cubana de la Propiedad Industrial, Cuba, 2003.
12. Arias Ramírez D. y González Santos R. Formulación de hidroxiapatita-POVIAC1 para la liberación sostenida de fármacos. Tesis de diploma. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Instituto de Farmacia y Alimentos, 1998.
13. Aragón Fernández J. y González Santos R. Síntesis y caracterización Químico Física de biomateriales formados por hidroxiapatita y POVIAC1. Tesis de diploma. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Facultad de Química de la Universidad de la Habana, 2005.
14. Arias Ramírez D. y González Santos R. Biomaterial de implante óseo compuesto de HAP-polivinilacetato. **Revista CENIC Ciencias Químicas**, **35**, 101-103, 2004.
15. Kokubo T., Tushitani H., Sakka S., Kitsugi T. and Yamamuro T. Solutions Able to Reproduce *In vivo* Surface-Structure Changes in Bioactive Glass-Ceramic A-W3. **Journal of Biomedical Materials Research**, **24**, 721-734, 1990.
16. García Labrador A. y Suzarte Paz A. Difusión de teofilina a través de matrices de acetato de polivinilo modificado. Tesis de diploma. Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Instituto de Farmacia y Alimentos, 1989.