

Micropartículas biodegradables de metformina y fijadas en hidrogeles híbridos para su posterior aplicación en osteorregeneración

Biodegradable metformin microparticles fixed in hybrid hydrogels for subsequent application in osteoregeneration

González-Rodríguez ML*, González-Boronat M, Jiménez-Aires JC, Fernández-Romero AM

Departamento de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

*Correspondencia: malugoro@us.es

1. Introducción

Como alternativa al hueso autógeno en la restauración de la pérdida ósea en la enfermedad periodontal, se evalúa la necesidad de disponer de un biomaterial con propiedades mecánicas y biológicas adecuadas con efecto biomimético que favorezca la adhesión, supervivencia y diferenciación celular.

Los hidrogeles son estructuras fácilmente modificables, particularmente con biomoléculas, que exhiben propiedades regenerativas, por lo que se hacen atractivos para la ingeniería de tejidos óseos.

Metformina (MF) ha demostrado tener, a dosis muy bajas, efecto osteogénico al promover la diferenciación de las células madre mesenquimales y de los preosteoblastos.

2. Objetivo

Desarrollar una formulación de administración local basada en un hidrogel híbrido biocompatible, cargado con microsferas de ácido poliláctico (PLA) que contienen MF, para ofrecer un sistema de liberación muy lenta en el lugar de acción.

3. Material y métodos

A. Elaboración de microsferas de PLA por el método de extracción- evaporación del solvente

en doble emulsión, aplicando la metodología estadística del Quality-by-design. Caracterización de la formulación optimizada: morfología, eficacia de encapsulación (EE) y compatibilidad fármaco-excipiente.

B. Elaboración de dos formulaciones de hidrogeles: Gel A: hidroxipropilmetilcelulosa, quitosan, propilenglicol y Poloxamer F127; Gel B: hialuronato sódico y Poloxamer F127. Caracterización tras incorporar las micropartículas en ellos, determinando pH, viscosidad, mucoadhesividad y termogelificación.

C. Estudios de permeación in vitro de MF a partir de los dos hidrogeles, empleando celdas de Franz.

4. Resultados

Composición óptima de las microsferas: 40 mg de MF, 5 mg de NaCl, evaporación del disolvente en campana a temperatura ambiente y un lavado.

Formulación optimizada: micropartículas con morfología esférica y existencia de posible interacción de MF con algún componente de la formulación, que daría lugar a su recristalización. Este hecho podría explicar la obtención de EE relativamente bajas. Estudios de caracterización de los geles: pérdida de la propiedad de termogelificación del Po-

loxamer F127 debido a la presencia de los otros polímeros, que hacen que los geles pierdan viscosidad con la temperatura. El gel que contiene chitosan mantiene las propiedades mucoadhesivas durante más tiempo.

Los estudios de liberación in vitro muestran un perfil de liberación controlada de MF, siendo la velocidad más lenta en el caso del Gel B, lo que pone en evidencia el efecto del gel sobre el control de la liberación.

5. Conclusiones

La MF, incorporada en microsferas de PLA y éstas en los geles híbridos estudiados, permitirá obtener perfiles de liberación lenta del fármaco localizado en las regiones alveolares periodontales para promover la regeneración ósea.

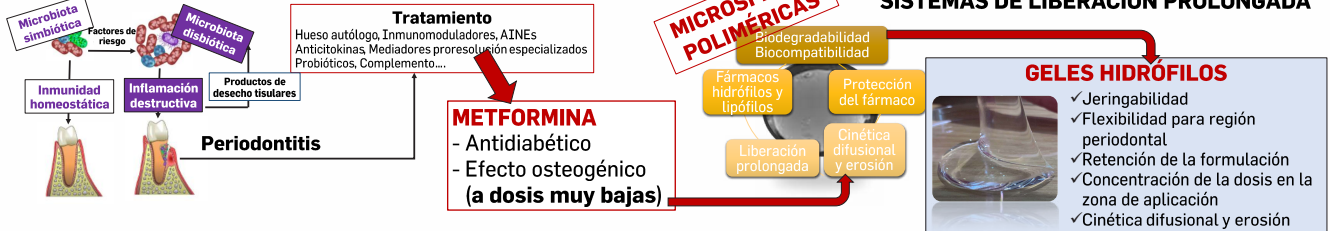


Micropartículas biodegradables de metformina y fijadas en hidrogeles híbridos para su posterior aplicación en osteorregeneración

Autores

María Luisa González Rodríguez (Catedrática de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla)
 María González Boronat (Becaria PPIT de la Universidad de Sevilla)
 Juan Carlos Jiménez Aires (Graduado en Farmacia, estudiante Máster de Especialización Profesional en Farmacia)
 Ana María Fernández Romero (Graduada en Farmacia, estudiante de Doctorado)

Introducción

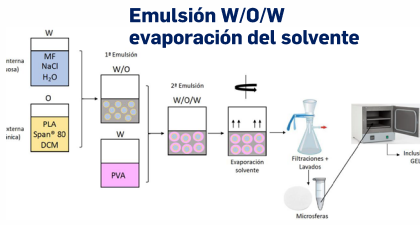


Objetivo

Desarrollar una formulación de administración local basada en un hidrogel híbrido biocompatible, cargado con microsferas de ácido poliláctico (PLA) que contienen MF, con el fin de ofrecer un sistema de liberación muy lenta en el lugar de acción

Material y métodos

Microesferas de PLA



Quality-by-design

Matriz ortogonal de Taguchi L9

Experimento	MF (mg)	NaCl (%)	Proceso Evaporación	Número Lavados
1	10	1	Campana	1
2	10	3	Rotavapor TA	2
3	10	5	Rotavapor 40	3
4	25	1	Rotavapor TA	3
5	25	3	Rotavapor 40	1
6	25	5	Campana	2
7	40	1	Rotavapor 40	2
8	40	3	Campana	3
9	40	5	Rotavapor TA	1

- ✓ Análisis de la varianza (ANOVA)
- ✓ Análisis de las medias marginales (ANOM)
- ✓ Análisis de regresión y superficies de respuesta
- ✓ Diagrama de Pareto

Morfología

Microscopio óptico Olympus BH-2

Compatibilidad fármaco-excipiente

DSC-131 Setaram, France / Mettler Toledo HS-82

Eficacia de encapsulación

Cuantificación indirecta por medición del sobrenadante



drogeles conteniendo las microsferas de PLA

Huronic F127
 Chitosan
 HPMC
 Propilenglicol

Gel A

Gel B
 Pluronic F127
 Hialuronato sódico

pH
 (pH/ORP Edge Dedicated)

Mucoadhesividad
 • Solución agar/mucina
 • Placa de Petri (45 °)
 • Saliva artificial

Estudios de liberación in vitro
 Celdas de difusión de Franz

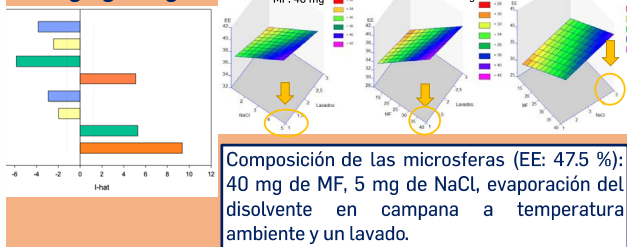
Reología

(Discovery HR-3 hybrid rheometer, TA Instruments, New Castle, DE, USA)

Módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'')
 $\tan(\delta) = G''/G'$

Resultados

Quality-by-design



Análisis térmico

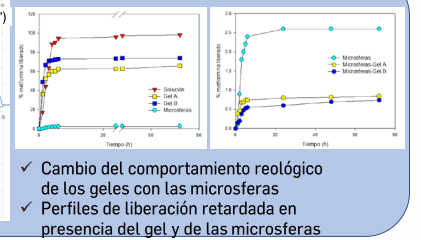
Aparición de nueva endoterma de fusión en la muestra de microsferas, que puede tratarse de un proceso de recristalización de MF

Reología

Módulo de almacenamiento (G') / Módulo de pérdida (G'')



Estudios de liberación



- ✓ Cambio del comportamiento reológico de los gels con las microsferas
- ✓ Perfiles de liberación retardada en presencia del gel y de las microsferas

Conclusiones

A través de estas formulaciones se han conseguido perfiles de liberación lenta de metformina que permitirán localizarla eficientemente en las regiones alveolares periodontales para promover la regeneración ósea.