

## Apósitos de alginato-quitosano elaborados “capa a capa”

Molina Pérez David<sup>1</sup>, García García Patricia<sup>1,2</sup>, Évora Carmen <sup>\*1,2</sup>, Delgado Araceli<sup>1,2</sup>, Díaz Rodríguez Patricia<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de La Laguna (ULL), Tenerife, España

<sup>2</sup> Instituto de Tecnología Biomédica, Universidad de La Laguna (ULL), Tenerife, España

<sup>3</sup> Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela, España

\*Correspondencia: cevora@ull.edu.es

### 1. Introducción

Los apósitos son un pilar en la protección y tratamiento de heridas cutáneas crónicas. En la actualidad, las aplicaciones de estos productos sanitarios han evolucionado hasta el punto de influir en la autólisis, desbridamiento y favorecer la eliminación de tejido necrótico y fibrina, además de mantener constante la temperatura y humedad local.

Dentro de este tipo de apósitos modernos, los hidrogeles de quitosano (CHT) son considerados materiales idóneos para mejorar el proceso de cicatrización debido a sus propiedades antimicrobianas, biocompatibles y hemostáticas. Estos geles pueden combinarse con otros polímeros naturales como el alginato (ALG) por interacciones entre sus grupos carboxilos con los grupos aminos del CHT.

Estas características convierten a dichos polímeros en candidatos idóneos para la elaboración de apósitos por la técnica capa a capa. Esta técnica se basa en la deposición alterna de polielectrolitos con carga opuesta sobre superficies cargadas, dando lugar a películas multicapas.

El objetivo de este estudio es obtener apósitos capaces de incorporar fármacos antiinflamatorios y servir de vehículo para su liberación, con la finalidad de ser utilizados en el tratamiento local de heridas cutáneas. Como fármaco modelo se utiliza la indometacina.

### 2. Materiales y métodos

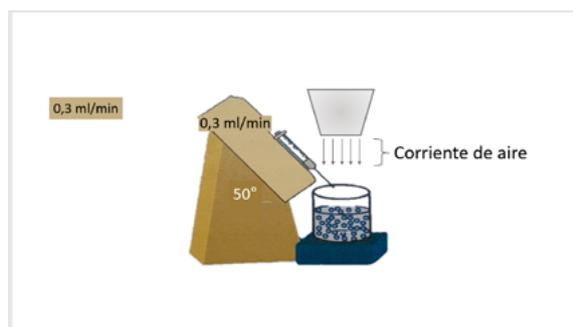
#### 2.1. Elaboración de apósitos

Los apósitos se elaboraron por el método capa a capa, depositando capas alternas de disoluciones, de alginato al 0,5 % y de quitosano al 0,25 % en NaCl 0,15 M sobre un soporte de rejilla. Entre cada capa se realizó un lavado con NaCl 0,15 M, retirando el exceso del mismo.

Una vez incorporadas las seis primeras capas, se añade la indometacina, incorporada en gránulos de alginato, como fármaco libre o en microesferas preparadas por la técnica de emulsión simple con evaporación del disolvente. Formándose finalmente un total de 12 capas, con un tiempo de espera de 7 minutos entre cada una de ellas.

#### 2.2. Elaboración de gránulos de alginato

Los gránulos se fabricaron mediante la reticulación de alginato en presencia de CaCl<sub>2</sub>. Para ello, se goteó una suspensión acuosa de alginato (1,3 % o 0,7 %) al 8,4 % (p/v) de indometacina sobre 50 ml de una disolución de CaCl<sub>2</sub> 0,15 M o 0,075 M (Fig. 1). Después de 15 minutos bajo agitación magnética, se separaron por filtración y se conservaron húmedos hasta su utilización.



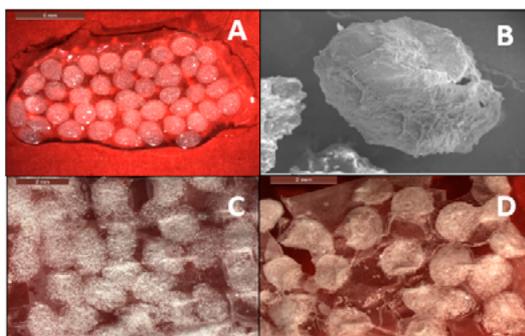
**Fig. 1.** Esquema del montaje realizado para la preparación de los gránulos de alginato. Adaptada de Delgado J.J., 2009[1].

### 3. Resultados y Discusión

#### 3.1. Caracterización de gránulos

El diámetro medio de los gránulos de alginato (1,3 %), con indometacina libre (G-ALG(1,3)-IL) o incorporada en microesferas (G-ALG(1,3)-IM), así como los gránulos compuestos de alginato (0,7 %) (G-ALG(0,7)-IL) fue  $1,65 \pm 0,19$ ,  $1,40 \pm 0,11$  y  $1,33 \pm 0,16$  mm respectivamente (Fig.2).

La cantidad de indometacina perdida durante la elaboración fue indetectable con el método espectrofotométrico utilizado, lo que indicó un alto rendimiento de encapsulación.



**Figura 2.** Imágenes de gránulos tomadas con el estereomicroscopio (A) y microscopía electrónica de barrido (B); imágenes de apósitos obtenidas con el estereomicroscopio (C y D).

#### 3.2. Caracterización de apósitos

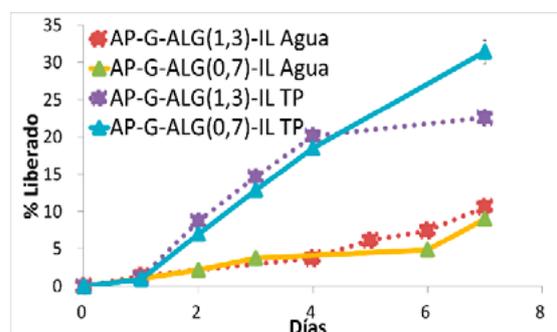
La porosidad de los apósitos, determinada a partir de la densidad real medida por picnometría de helio, conteniendo gránulos de alginato con indometacina libre fue 48,4 % para los AP-G-ALG(1,3)-IL comparado con los apósitos AP-G-ALG(0,7)-IL que fue del 84,1 %.

El ensayo de captación de agua se realizó en agua o tampón fosfato pH 7,4 a 37 °C. Los apósi-

tos de alginato al 1,3 % y al 0,7 % captaron  $114,7 \pm 30,3$  % y  $171,0 \pm 15,7$  % de agua y  $452,5 \pm 30,3$  % y  $895,0 \pm 80,4$  % de tampón, respectivamente. Estos resultados demuestran su potencial para absorber exudados en heridas.

Con respecto a la cesión de la indometacina, en microesferas, fue excesivamente lenta, liberándose un 1 % en 7 días, por tanto, se descartó esta formulación, ya que los apósitos están diseñados para 3-5 días.

Por el contrario, la liberación de indometacina libre fue más rápida. Se cedió un 10 % en agua mientras que en tampón fosfato (pH 7,4 a 37 °C) fue de 5-8 % durante los 2 primeros días, alcanzándose un 20-35 % a los 7 días.



**Figura 3.** Comparación de los perfiles de liberación de las formulaciones AP-G-ALG (1,3)-IL y AP-G-ALG (0,7)-IL en agua y tampón fosfato

En resumen, la disminución de la concentración de alginato provocó un aumento de la porosidad del apósito y de la captación de agua aunque, no repercute en la velocidad de cesión. Por el contrario, el uso de tampón fosfato, justificado porque se aproxima al pH de las heridas [2], secuestra  $Ca^{+2}$ , dando lugar a la rotura del entrecruzamiento de las cadenas de alginato aumentando la porosidad e incrementando la capacidad de captación de líquidos y por ende facilitando la difusión de la indometacina fuera de la red polimérica, lo que se refleja en la velocidad de cesión del fármaco.

### 4. Conclusiones

La técnica capa a capa permite preparar soportes adecuados de alginato-quitosano, para incorporar formulaciones particuladas.

La liberación de la indometacina, como fármaco antiinflamatorio modelo está limitada por su solubilidad.

A pesar de la liberación incompleta de indometacina este apósito puede ser útil para el tratamiento de heridas.

### Referencias bibliográficas

1. Delgado JJ. Sistemas osteoinductores conteniendo Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF). Tesis Doctoral, 2009. Universidad de La Laguna.
2. Schneider LA, Korber A, Grabbe S, Dissemond J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? Arch Derm Res. 2007;298(9):413–20.

Este trabajo debe ser citado como:

Molina Pérez D, García García P, Évora C, Delgado A, Díaz Rodríguez P. Apósitos de alginato-quitosano elaborados “capa a capa”. Rev Esp Cien Farm. 2021;2(2):208-10.