

Optimización de la preparación de quitosomas de quercetina

Colino Gandarillas Clara Isabel ^{*1}, García Quintero Patricia¹, Gutiérrez Millán Carmen¹

¹ Departamento Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca.

* Correspondencia: ganda@usal.es

1. Introducción

La quercetina es un flavonoide con actividad antiinflamatoria y antioxidante [1, 2]. Sin embargo, es una molécula muy insoluble e inestable con muchos problemas de biodisponibilidad. Por ello su adecuada formulación es imprescindible para su uso terapéutico [3].

En el presente trabajo se propone su formulación en liposomas recubiertos de quitosán para la administración oral.

2. Materiales y métodos

2.1. Influencia de los componentes de la formulación en las propiedades de los liposomas

Se realizó un análisis estadístico mediante un diseño de Box–Behnken, de la influencia de los componentes de la formulación en las propiedades de los liposomas utilizando Minitab[®] Statistical Software.

Las variables independientes seleccionadas fueron la proporción de fosfatidilcolina, colesterol y Tween 20 y las variables dependientes fueron el diámetro del liposoma y la eficacia de encapsulación (EE).

2.2. Preparación de los liposomas y quitosomas

Los liposomas se prepararon mediante la técnica de sonicación siguiendo el procedimiento descrito en la Figura 1.

Una vez optimizada la formulación de liposomas, se prepararon los quitosomas mediante la adición de una disolución de quitosán (Figura 1).

2.3. Determinación de la eficacia de encapsulación (EE)

Para la estimación de la EE, los liposomas se separaron por centrifugación y se trataron con etanol para estimar el EE. La muestra obtenida se analizó mediante un método de HPLC previamente validado.

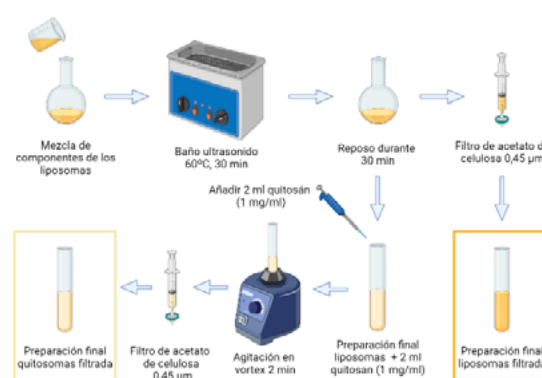


Figura 1. Preparación de liposomas y quitosomas

2.4. Determinación del tamaño de los liposomas y quitosomas por DLS

El análisis del tamaño de las nanopartículas, se llevó a cabo por espectrofotometría de correlación fotónica usando el equipo NanoBrook 90 Plus (Brookhaven Instruments).

2.5. Ensayo de estabilidad

Las preparaciones de quitosomas y una solución de quercetina se irradiaron con luz ultravioleta y se determinó la cantidad remanente de quercetina a los intervalos de tiempos predeterminados: 30 minutos, 1, 2 y 3 horas.

3. Resultados y discusión

Los valores de diámetro para los liposomas elaborados oscilaron entre 117,57 nm y 536,62 nm. Se encontró una asociación inversa entre el diámetro de las nanopartículas y las concentraciones de colesterol y de Tween 20.

La eficacia de encapsulación (EE) es la variable mejor explicada por el modelo. El valor máximo obtenido para este parámetro fue de 79,51 %. La EE está afectada por todas las variables incluidas en el modelo y la ecuación incluye un término cuadrático para la fosfatidilcolina (Figura 4). Un incremento en la proporción del surfactante o de colesterol disminuye la cantidad encapsulada. Solo el término lineal de la fosfatidilcolina tiene un efecto positivo sobre el EE. Por lo tanto, si bien la presencia de Tween 20 podría incrementar la solubilidad de la quercetina en la dispersión acuosa que se prepara inicialmente para la preparación de los liposomas, parece tener más importancia la posible competición entre ambas moléculas por situarse en el interior de la bicapa. Esto podría explicar también el efecto del colesterol.

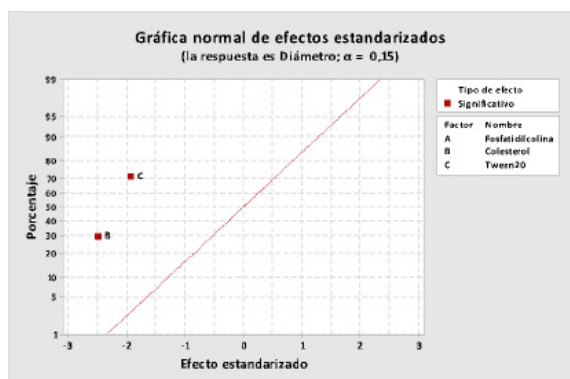


Fig. 2. Gráfica normal de efectos estandarizados para el diámetro

Empleando el modelo construido se optimizó la respuesta para diseñar la formulación que resulte en liposomas con valores máximos de EE. La solución proporcionada sugiere preparar los liposomas con 44 mg de fosfatidilcolina y sin colesterol ni Tween 20.

Se prepararon tres réplicas de esta formulación de liposomas encontrándose errores del 3,1 % en los valores obtenidos y predichos para la EE.

Los quitosomas preparados con la formulación de liposomas optimizada presentaron un diámetro mayor que los liposomas. No se encontraron

diferencias estadísticamente significativas en los valores de EE observados. Por lo tanto, la incorporación de quitosano no parece afectar a la EE de la quercetina.

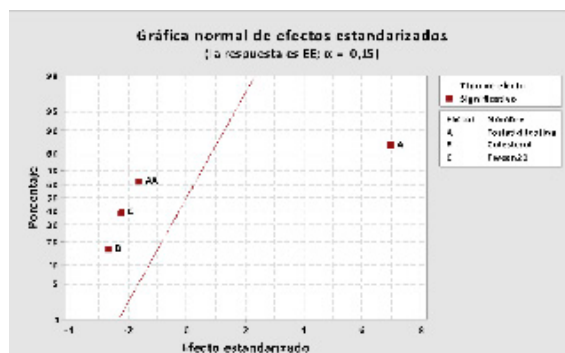


Fig. 3. Gráfica normal de efectos estandarizados para el EE

La cantidad remanente de quercetina cuando está encapsulada en quitosomas es muy superior a la obtenida cuando está en forma de solución. Por lo tanto, el quitosano ejerce un efecto estabilizador de la quercetina. (Figura 3)

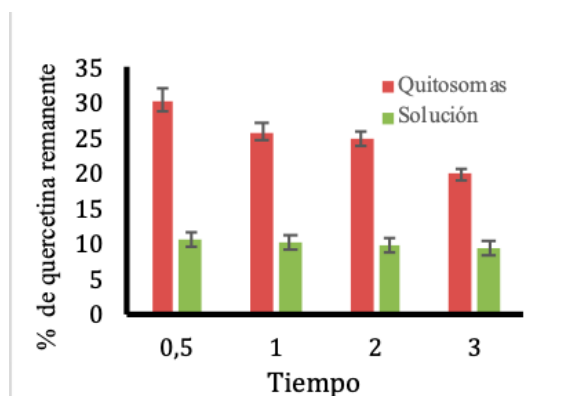


Fig. 4. Porcentaje remanente de quercetina tras la irradiación con luz ultravioleta

4. Conclusiones

En este estudio se ha desarrollado un método para la preparación de liposomas por sonicación para encapsular una sustancia insoluble como la quercetina. Este procedimiento permite obtener vesículas de distribución monomodal y elevada EE sin utilizar solventes orgánicos.

Se ha optimizado la EE de quercetina en liposomas para distintos componentes de la formulación mediante el diseño Box-Behnken de superficie de respuesta, utilizando el programa Minitab. La formulación optimizada incluye 44 mg de fosfatidilcolina para 2 mg de quercetina.

El recubrimiento de los liposomas con quitosano no modificó la EE, obteniéndose quitosomas que permitieron incrementar la estabilidad de quercetina frente a la luz.

Referencias bibliográficas

1. Kotal, M.; Bhowmick, A. K. Polymer Nanocomposites from Modified Clays: Recent Advances and Challenges. *Prog Polym Sci.* 2015;51:127–87.
2. Battaglia, L.; Gallarate, M. Lipid Nanoparticles: State of the Art, New Preparation Methods and Challenges in Drug Delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(5):497–508.
3. Vilar, D. de A. et al. Traditional Uses, Chemical Constituents, and Biological Activities of *Bixa orellana* L.: A Review. *Sci World J.* 2014, 2014. Este trabajo debe ser citado como:

Colino Gandarillas C, García Quintero P, Gutiérrez Millán C. Optimización de la preparación de quitosomas de quercetina. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):270-2.