

# MODULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE MOLÉCULAS ACTIVAS A PARTIR DE COPOLÍMEROS HÍBRIDOS

Rodríguez Gutiérrez María Mayela (1), Vallejo Montesinos Javier (2), Castellanos Luis Manuel Orozco(3)

1 [Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: rgmayela2@gmail.com

2 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: orozcoz@hotmail.com

3 [Departamento de Química División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: javierxjr15@gmail.com

## Resumen

La necesidad de un mejor control en la dosificación de fármacos en el tratamiento de diversas enfermedades nos lleva a la búsqueda de sistemas inteligentes cargados con el principio activo del medicamento, que respondan a estímulos del ambiente y puedan liberar su carga en el lugar, el tiempo y a la velocidad deseada. Bajo la premisa de satisfacer esta necesidad se sintetizaron dos copolímeros base agar- polímeros de siloxano, y se fabricaron comprimidos. De éstos, ninguno cumple con los requerimientos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para su uso como sistemas de liberación modulada al presentar una liberación mayor al 80%. Sin embargo, se podrían aplicar en sistemas de liberación inmediata.

## Abstract

The need for better control in the dosage of drugs in the treatment of various diseases leads us to the search for intelligent systems loaded with the active principle of the drug, which respond to stimuli from the environment and can release their load in place, time and at the desired speed. Under the premise of satisfying this need, two siloxane agar-polymer copolymers were synthesized, and tablets were made. Of these, none complies with the requirements of the Pharmacopoeia of the United Mexican States for use as modulated release systems with a release greater than 80%. However, they could be applied in immediate release systems.

## Palabras Clave

Metilprednisolona; liberación controlada de fármacos; matrices poliméricas

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento convencional para la gran mayoría de enfermedades hace uso de fármacos que se administran por vía oral o intravenosa. Dicha administración trae consigo inconvenientes como lo son el poco control del nivel de medicamento en plasma y con ello que el tratamiento sea poco eficaz. Actualmente el área de materiales busca obtener sistemas inteligentes cargados con el principio activo del medicamento, que respondan a estímulos del ambiente y puedan liberar su carga en el lugar, el tiempo y a la velocidad deseada.

Entre los polímeros, los hidrogeles muestran muy buenas propiedades para ser cargados con medicamentos, por su buena biocompatibilidad, debido principalmente a su consistencia blanda, elástica y contenido de agua. Su característica de hinchamiento en medio líquido les aporta la propiedad de absorber, retener y liberar bajo condiciones controladas; lo que los perfila como una buena opción para ser usados en la liberación controlada de medicamentos. Es por ello que han recibido mucha atención para su aplicación a estos fines dado que sus propiedades pueden ser diseñadas de acuerdo a los requerimientos que se deseen para atender las necesidades en la liberación de medicamentos y con ello evitar la administración repetida de dosis y a su vez mantener niveles efectivos del tratamiento.

Se espera que, en el proceso de liberación de fármacos disueltos o encapsulados en un polímero hacia el medio externo, estos deban atravesar la barrera que supone la superficie del hidrogel, por lo cual las condiciones de estructura y forma de la superficie son un factor importante en la liberación. Este factor también se puede controlar desde la síntesis de la red polimérica e incluye el control del tamaño del poro. Ya que el fármaco está embebido en esta red tridimensional del polímero y su movimiento de liberación se hace atravesando los espacios vacíos de esta red. Por tanto, la cinética de liberación del fármaco, incluida la velocidad de difusión, depende del área superficial, la geometría y la densidad de la membrana del hidrogel además de las propiedades físicas del fármaco, especialmente de su peso molecular y de su solubilidad en agua y en el hidrogel. [1]

El siguiente trabajo tiene la finalidad de fabricar un copolímero biomimético a base de agar que cumpla con los requerimientos necesarios para su aplicación en la liberación controlada de moléculas activas, utilizando como agentes de entrecruzamiento polímeros de siloxano, cuya finalidad es la formación de enlaces Si-O-Si puesto que este tipo de reticulación ha demostrado mejorar en gran medida la resistencia mecánica, habilidad de biodegradación y compatibilidad celular.[2] Para estudiar el comportamiento de estos copolímeros se tomó como modelo el fármaco metilprednisolona utilizado ampliamente en diversos padecimientos tales como trastornos endocrinos, reumáticos, hematológicos, alergias, entre otros. Cuya vida media plasmática es de 3 a 4 horas [3], por tanto, una forma farmacéutica de liberación modulada es de gran interés.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para la fabricación de las matrices, ampulas de metilprednisolona de 500 mg INNOVARE®, agar nutritivo, GPTMS, APTMS, TMOS, PDMS-OH y agua destilada.

### Síntesis de las matrices.

Se prepararon soluciones de agar nutritivo al 5% en agua destilada a una temperatura de 90° C, a las cuales se les agregó GPTMS (lote A) y APTMS (lote B) al 15%, TMOS al 15 % y PDMS-OH al 5%, respectivamente, con relación al agar (p/p). Se adicionó el principio activo al 5% respecto a los sólidos. Además, se fabricaron matrices blanco sin principio activo. Se mantuvieron en agitación por media hora sin aplicación de calor. Una vez gelificadas se refrigeraron y posteriormente fueron secadas mediante liofilización.

### Análisis de FTIR

Se obtuvo el espectro infrarrojo del lote A y su blanco y el lote B y su blanco utilizando el espectrofotómetro infrarrojo Perkin-Elmer Spectrum 100 con ATR acoplado.

### Tableteado

Con la materia molida y seca de ambos lotes y sus respectivos blancos, se fabricaron comprimidos utilizando la tableteadora monopunzón STOKES.

### Uniformidad de peso

Se pesaron en balanza analítica 10 comprimidos del lote A y su blanco, y del lote B y su blanco. Y se obtuvo su peso promedio.

### Pruebas de hinchamiento

Se tomó un comprimido blanco de cada lote y conociendo su peso se colocó en 20 mL de agua destilada, se pesó a los 10, 20 y 30 minutos tras limpiar en un papel filtro el agua excedente. Y se calculó el porcentaje de agua absorbida.

$$\% \text{Agua} = \frac{(\text{Peso}_{\text{hidratado}} - \text{Peso}_{\text{seco}})}{(\text{Peso}_{\text{hidratado}})} \times 100$$

### Curva de calibración

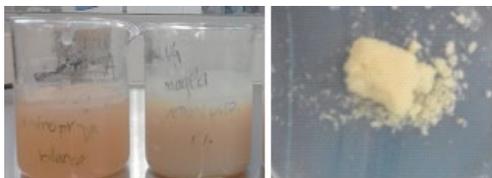
Se preparó una solución madre con metilprednisolona en agua destilada a una concentración de 1mg/ mL. Se tomaron alícuotas de (5, 10, 25, 50, 100 y 150)  $\mu\text{L}$  y respectivamente se aforaron a un volumen de 10 mL con agua destilada. De éstas se midió la absorbancia a una longitud de onda de 242 nm en celda de cuarzo de 1 cm de paso óptico en un espectrofotómetro Thermo scientific evolution Array UV-visible y se graficó concentración contra absorbancia para obtener la curva y su ecuación.

### Perfil de disolución

Para determinar la cinética de liberación del fármaco se utilizaron tabletas de la matriz A y tabletas de la matriz B, ambas por sextuplicado y sus respectivos blancos. Utilizando el disolutor SOTAX AT-7 SMART ajustado a 37 °C y 50 rpm con 500 mL de agua destilada en cada vaso. Se tomaron muestras de 5 ml cada 5 minutos por un tiempo de 30 minutos como lo marca la farmacopea. [4] Se determinaron las absorbancias por espectrofotometría ultravioleta a 242 nm en una celda de cuarzo de 1 cm de paso óptico de cada muestra, utilizando como blanco el muestreo correspondiente al comprimido blanco de cada lote. Y con base a la ecuación de la curva de calibración de metilprednisolona se determinó la concentración de fármaco en los tiempos establecidos y su porcentaje de liberación.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Síntesis de las matrices

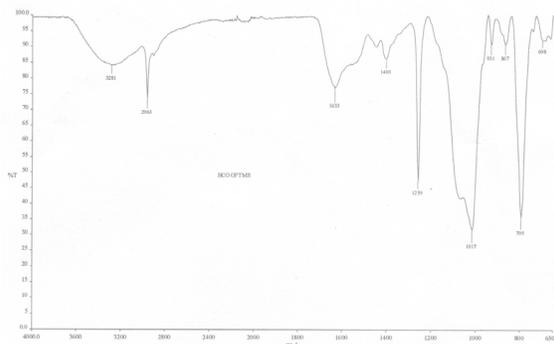


Se obtuvieron cuatro matrices (matriz A con principio activo y su blanco, matriz B con principio activo y su blanco) con consistencia similar a una papilla y color naranja claro debido al agar. Tras liofilizarse el material tenía la apariencia similar a una espuma y era quebradiza.

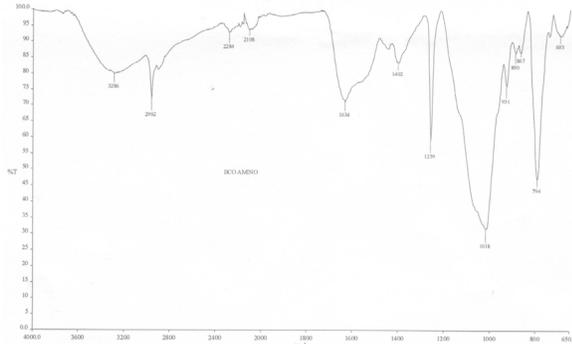
**IMAGEN 1. Hidrogel gelificado. Matriz blanco y con principio activo lote B. Matriz liofilizada.**

### Análisis FTIR

En las cuatro muestras analizadas se observan señales características de los compuestos de Si, 1280-1255 nm correspondiente a la vibración de Si-C, de 1090 a 1020 correspondiente a la vibración Si-O-Si o Si-O-C, 950 a 800 Si-H deformación y 2280 a 2080 Si-H estiramiento.[5] Siendo interesante la interacción Si-H puesto que ninguno de los reactivos utilizados posee dicho enlace, lo cual podría ser propio del entrecruzamiento de copolímero.



**IMAGEN 2. Espectro infrarrojo de la matriz blanco del lote A.**



**IMAGEN 3. Espectro infrarrojo de la matriz blanco del lote B.**

Tableteado



Se fabricaron diez comprimidos para cada lote, con apariencia similar respecto a color y diámetro. Resultó algo complicado debido a que la excesiva humedad del ambiente comenzó a hidratar la materia.

**IMAGEN 4. Comprimidos**

Uniformidad de peso

Con base en el peso promedio, se obtuvieron comprimidos menos uniformes correspondientes al lote A. Esto debido a la humedad del ambiente, la cual no era tan elevada cuando se tabletearon los lotes restantes.

**Tabla1. Variación de peso en los comprimidos**

Variación de peso en los comprimidos [g]				
	Lote A	Blanco	Lote B	Blanco
Promedio	0.1212	0.1169	0.1167	0.1199
Desv.est	0.0101	0.0053	0.0023	0.0027

Pruebas de hinchamiento

**Tabla 2. Porcentaje de absorción de agua**

Porcentaje de hinchamiento		
Tiempo [min]	Bco lote A	Bco lote B
10	56.5	62.7
20	62.5	72.3
30	68.8	---



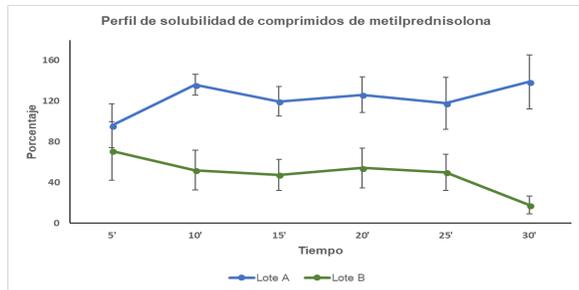
**IMAGEN 5. Apariencia de los comprimidos blancos de cada lote a los 10 minutos**

El porcentaje de hinchamiento a los 20 minutos de tratamiento fue mayor para el lote B, que para el lote A, (72 y 62 %, respectivamente).

Curva de calibración

La curva de calibración para la cuantificación del fármaco presentó un coeficiente de correlación  $R^2=0.9999$

### Perfil de disolución



Las muestras fueron ensayadas por sextuplicado, en la Imagen 6 se muestran las gráficas de los promedios de concentración de fármaco, respecto al tiempo, así como sus respectivas desviaciones estándar. El lote A muestra un porcentaje de liberación cercano al 100%, desde los 5 minutos de iniciado el estudio. El lote B presenta un porcentaje de liberación cercano al 70% desde los 5 minutos de iniciado el estudio, hasta los 25 minutos, a los 30 minutos se observa un ligero descenso, que pudo haber sido debido a problemas en la cuantificación del fármaco.

IMAGEN 6. Perfil de solubilidad de comprimidos del lote A y lote B

## CONCLUSIONES

Se obtuvieron dos lotes de comprimidos de metilprednisolona, partiendo de copolímeros de agar-siloxano. Ambos presentaron enlaces químicos similares en el FTIR, los comprimidos presentan un hinchamiento moderado sin embargo el lote B muestra una desintegración más rápida, respecto al lote A. Al ser el lote B el que presenta mayor porcentaje de hinchamiento se esperaría que de igual forma su liberación fuese mayor, y se observa lo contrario, por tanto, no existe correlación entre el porcentaje de liberación y el porcentaje de hinchamiento. Para un mejor análisis del comportamiento de liberación del lote A, a futuro se considerará evaluar factores como el modelo en estudio y la técnica analítica de cuantificación más apropiados. Puesto que ambos lotes presentan una liberación mayor al 80% a los 30 minutos de iniciada la prueba de disolución, podrían tener aplicación en sistemas de liberación inmediata, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco al personal de la DCNE que contribuyeron en la realización de este proyecto. Dr. Julio César Villagómez y la Técnico Maritza por su apoyo en la liofilización del hidrogel. Técnico Odemarys Vallejo Tinoco por su apoyo en la obtención del espectro infrarrojo de cada matriz. Prof. Victor Hugo Rangel por su apoyo en el uso del equipo disolutor SOTAX AT-7 SMART. Y a mis asesores Dr. Javier Vallejo Montesinos y Dr. Luis Manuel Orozco Castellanos por su orientación y apoyo en el diseño del proyecto e interpretación de los resultados. Finalmente agradezco a la Universidad de Guanajuato por la oportunidad de acercarnos un poco más al área de investigación.

## REFERENCIAS

- 1.- Arredondo Peñaranda, A. & Londoño López M. (2008) Hidrogeles . Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. Revista Ingeniería Biomedica. Volumen 3(5), 83-94.
- 2.- Yumeng Xue, Ling Wang, Yongping Shao, Jin Yan, Xiaofeng Chen, Bo Lei. (2014). Facile and Green fabrication of biomimetic gelatin-siloxane hybrid hidrogel with highly elastic properties for biomedical applications. Chemical Engineering Journal. 251, 158-164.
- 3.- R, Gennaro. (2000). Farmacia. México. Panamericana
- 4.- (2014) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Tomo I, pp. 2062.
- 5.- Cross. (1967). An introduction to PRACTICAL INFRA-RED SPECTROSCOPY. PLENUM PRESS