

DESARROLLO DE POLÍMEROS CON ESPACIADORES HIDROFÓBICOS PARA EL SUMINISTRO CONTROLADO DE FÁRMACOS

A. Licea-Claveríe^{1*}, E. Rogel-Hernández^{1,2}, R. Santos-Rosas¹, J.A. López-Sánchez¹, C. Obeso-Vera¹, J.M. Cornejo-Bravo² y K.F. Arndt³.

^{1*}Centro de Graduados e Investigación del Instituto Tecnológico de Tijuana, A.P. 1166, C.P. 22000 Tijuana, B.C., México – aliceac@tectijuana.mx;

²Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, B.C., México

³Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie, Technische Universität Dresden, D-01062 Dresden, Alemania.

Abstract- Los polímeros sensibles o “inteligentes” son los materiales más prometedores para nuevas tecnologías de suministro de fármacos como son la liberación prolongada y la liberación sitio-específica. Esto porque responden de manera predecible y reversible a cambios en el medio en que se encuentran modificando sus propiedades de solubilidad y sus dimensiones (volumen). Nosotros hemos estado desarrollando nuevos polímeros sensibles al pH con hidrofobicidad modificable al introducir espaciadores alifáticos y aromáticos en monómeros con grupos ácidos. En el presente trabajo se presentan resultados de la preparación de polímeros polielectrolíticos-ácidos así como polianfóliticos con arquitectura lineal y de red (geles). La evaluación *in Vitro* de su aplicación a sistemas de liberación retardada y sostenida en el tracto gastro-intestinal de fármacos antihipertensivos en dos esquemas diferentes: desde tabletas y desde geles, ha resultado en sistemas con cinéticas diferenciadas. En base a los mismos monómeros se prepararon con éxito copolímeros anfóliticos en dibloques con capacidad de formación pH-reversible de micelas. Estos últimos materiales tienen potencial para dosificación en el torrente sanguíneo, sitio- específica.

Introducción

La tecnología de suministro controlado de fármacos trata de dar respuesta a la problemática del uso de fármacos en sistemas de dosificación tradicionales como son: La baja sincronización entre el tiempo necesario para efectividad terapéutica del fármaco y su disponibilidad real; y la baja disponibilidad del fármaco en el sitio específico y su acción indeseada en otros sitios¹. Los polímeros sensibles o “inteligentes” son los materiales mas prometedores para atacar ambas problemáticas ya que responden de manera predecible y reversible a cambios en el medio en que se encuentran modificando sus propiedades de solubilidad y sus dimensiones (volumen)². Nosotros hemos estado desarrollando nuevos polímeros sensibles al pH con hidrofobicidad modificable al introducir espaciadores alifáticos y aromáticos en monómeros con grupos ácidos^{3,4}. Se han preparado polímeros polielectrolíticos-ácidos con arquitectura lineal y de red (geles) que muestran transiciones de solubilidad-insolubilidad (lineales) ó hinchamiento-contracción (geles) a valores de pH muy diferentes ($pH_{crítico}$)^{5,6}. Su comportamiento pH-sensible no solo resulta de cambios en la constante de acidéz (pK_a) de los grupos ácidos involucrados por efecto del espaciador, sino que también se introducen interacciones específicas tipo hidrofóbicas y de puente de hidrógeno⁶. Este tipo de polímeros polielectrolíticos-ácidos son candidatos potenciales para el suministro pH-sensible de fármacos básicos, lo cual ha sido estudiado en el presente trabajo.

En base a los polímeros ácidos anteriores hemos preparado también sistemas polianfóliticos. Los polianfóliticos se forman a partir de monómeros ácidos y básicos y algunas veces adicionando monómeros neutros⁷. Las propiedades físicas de estos materiales dependen principalmente del balance de grupos iónicos presentes generando interacciones atractivas o repulsivas entre sus cadenas. Los polianfóliticos existen como policationes a bajos valores de pH y como polianiones a altos valores de pH. A valores de pH intermedios muestran un punto donde la proporción de cargas positivas y negativas es la unidad llamado punto isoeléctrico (IP). En el IP

las cadenas poliméricas muestran un mínimo de expansión en solución. Pero también la fuerza iónica del medio donde se encuentren y la elasticidad de las cadenas son factores importantes para su comportamiento. A diferencia de los polielectrolitos, los polianfolitos tienen la capacidad de hincharse a altas fuerzas iónicas, lo cuál es aprovechado para su gran variedad de aplicaciones tecnológicas⁸. Por ejemplo, para un gran número de aplicaciones médicas potenciales se requiere entender el comportamiento cuantitativo de éstos materiales a fuerzas iónicas fisiológicas⁷. Ya que el comportamiento de hinchamiento de los geles polielectrolíticos se ve fuertemente afectado por la fuerza iónica de la solución⁹, los geles polianfolíticos presentan una alternativa interesante de explorar para sistemas de suministro controlado de fármacos.

Sección Experimental

Síntesis y purificación de Monómeros

Se prepararon una serie de monómeros derivados del ácido metacrílico con espaciadores alifáticos y aromáticos en su cadena lateral (ver Figura 1). La ruta de síntesis de los monómeros con espaciadores alifáticos consiste en dos etapas, en la primera se obtiene el monómero con el grupo ácido protegido partiendo ya sea de anhídrido metacrílico y un hidroxiácido con el espaciador deseado ó partiendo del metacrilato de potasio y un bromo-ácido con el espaciador deseado. En ambos casos en la segunda etapa se desprotege el grupo ácido de manera selectiva con yoduro de litio en trietilamina/piridina. Por otro lado los monómeros con espaciadores aromáticos se preparan en una sola etapa por la ruta del anhídrido metacrílico. Detalles completos se encuentran reportados en las referencias^{3,4 y 6}.

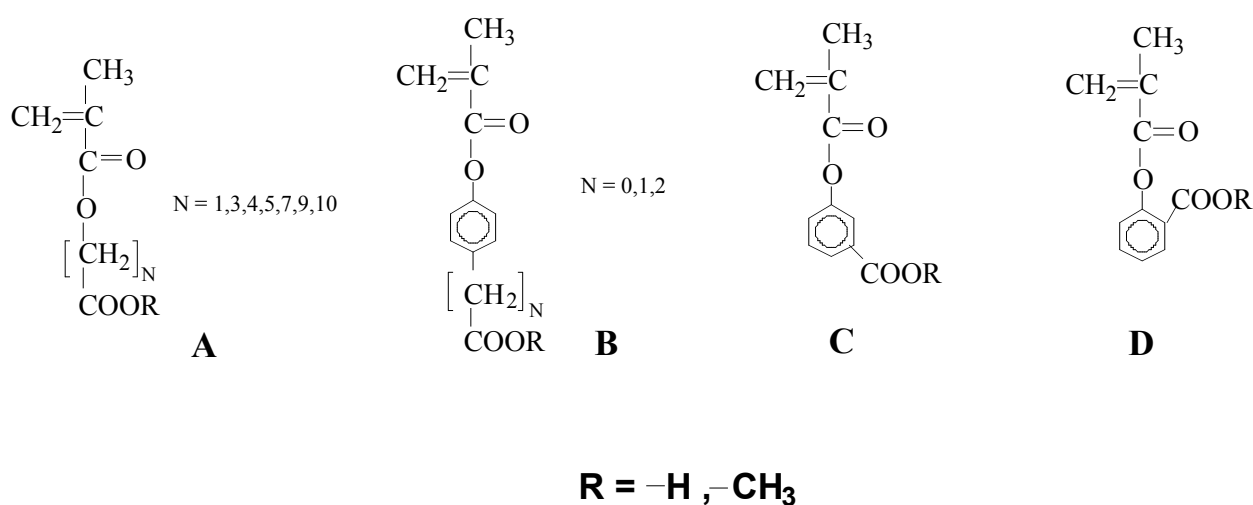


Figura 1: Monómeros metacrílicos con espaciadores alifáticos y aromáticos desarrollados.

Por otro lado se utilizaron los siguientes monómeros comerciales los cuales fueron purificados como se indica: Metacrilato del *N,N'*-dimetilaminoetilo (DMAEM) y Metacrilato del *N,N'*-dietilaminoetilo (DEAEM), purificados ambos por destilación a presión reducida; dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), purificado al pasarlo por columna rellena de removedor de inhibidor de la polimerización (Aldrich, para MEHQ e HQ).

Preparación de polímeros y geles vía radicales libres tradicional

La preparación de homopolímeros lineales se llevó a cabo por dos métodos: Polimerización de monómeros con grupo ácido protegido (A3 y A5) seguido de desprotección selectiva en el polímeros formado³ y polimerización desde monómeros con grupos ácidos libres (A4, A5, A7,

A10). En ambos casos se polimerizó en solución de THF utilizando AIBN como iniciador por 72 h¹⁰. La preparación de geles en base a un solo monómero ácido (A3, A5, A7 y A9) se llevó a cabo entre dos placas de vidrio separadas por un espaciador de hule silicona (2 mm de diámetro) sostenidas por pinzas metálicas. Para ello se disolvió el monómero ácido correspondiente en THF, se le agregó EGDMA como agente entrecruzante en proporción molar del 2% y AIBN como iniciador térmico (1%). El curado de los geles se realizó dentro de un horno a 60 °C por 24 h y los geles fueron lavados extensivamente por 72 h⁵. La preparación de geles anfolíticos copoliméricos se llevó a cabo siguiendo la misma metodología que para los homopoliméricos, exceptuando el uso de mezclas de monómeros DMAEM y ácidos (A3 y A5) en proporciones de 1 a 1. Por otro lado el disolvente THF fue sustituido por 4-Dioxano por su mayor punto de ebullición¹¹.

Preparación de copolímeros en bloque vía técnica RAFT

La preparación de copolímeros en bloques se llevó a cabo en dos etapas, en la primera se prepararon macro agentes de transferencia RAFT (Macro-CTA's) utilizando independientemente al DEAEM y al MAPB (B0) como monómeros (primer bloque) y luego de purificar y caracterizarlos, en una segunda etapa se siguió la misma metodología para ahora hacer crecer el segundo bloque con los monómeros MAOB (D), MAPB(B0) o DEAEM, respectivamente. Como ejemplo de la metodología se describe la preparación de un macro-CTA de DEAEM:

En un matríz Schlenk de 100mL se disolvieron 5 g de DEAEM, 0.018 g del iniciador 4,4'-azobis-(  cido-4-cianopentanoico) y 0.094 g del agente de transferencia RAFT ditiobenzoato del ácido 4-cianopentanoico en 40 mL de etanol anhidro. Una vez extraído el oxígeno disuelto mediante ciclos de vacío/flujo de arg  n combinados con congelación/descongelación, la solución fue trasferida vía cánula a ampollitas de 20 mL, las cuales fueron selladas con atmósfera positiva de arg  n y colocadas en un baño a temperatura controlada a 70   C. Las ampollitas fueron sacadas del baño a tiempos diferentes para obtener polímeros (macro-CTA's) de DEAEM con pesos moleculares diferentes.

Estudios de liberación de fármacos in Vitro

En el caso de los polímeros lineales se prepararon tabletas partiendo de complejos polímero-fármaco por compresión directa usando una prensa Carver a 3000 Kg usando una matriz de 1.3 cm de diámetro. Cada tableta contiene una formulación con una cantidad de complejo correspondiente a 100 mg del fármaco correspondiente (50% del peso total de la tableta). Además contienen celulosa microcristalina (15%), lactosa (29.3%) y estearato de magnesio (0.7%) como lubricante. Una serie de tabletas conteniendo polímeros con A3 y A5 incluyeron también un 5% de almidón glicolato de sodio (Explotab) como desintegrante que acelera la descomposición. La liberación fue estudiada en un disolutor Sotax AT7, usando paletas a 37   C y 100 rpm en 900 mL de fluidos gástricos e intestinal simulados (sin enzimas). Para cada prueba se utilizaron 3 tabletas y se tomaron alícuotas de 5 ml a tiempos predeterminados y se ensayó el contenido del fármaco por espectroscopia UV-Vis. En el caso de los geles estos se cortaron de las placas obtenidas en forma de discos con un diámetro de 1 cm en seco. Los discos de geles fueron sumergidos en una solución 0.2 N metanólica de Salicilamida por 12 h. Luego fueron enjuagados brevemente con solución de fluido gástrico o intestinal simulado correspondiente (sin enzimas) y sumergidos en una canastilla dentro de un baño con agitación a 37   C conteniendo 200 mL del fluido gástrico    intestinal simulado. Para cada prueba se utilizaron 2 discos y se tomaron alícuotas de 4 mL a tiempos predeterminados y se ensayó el contenido del fármaco por espectroscopia UV-Vis a 299 nm. El volumen de la alícuota fue reemplazado pro fluido fresco.

Resultados y Discusión

Suministro desde Tablet  s

La figura 2 muestra la cinética de liberación del fármaco Propanolol desde tabletas sin desintegrante En fluido intestinal simulado (pH=7.4). Se puede observar claramente el efecto del número de metilenos en el espaciador sobre la velocidad de liberación del fármaco. A mayor número de

metilenos en el espaciador, mas lenta es la velocidad de liberación. También es notorio el salto cualitativo al pasar de 5 a 7 metilenos, el sistema con 7 metilenos como espaciador es mucho mas lento.

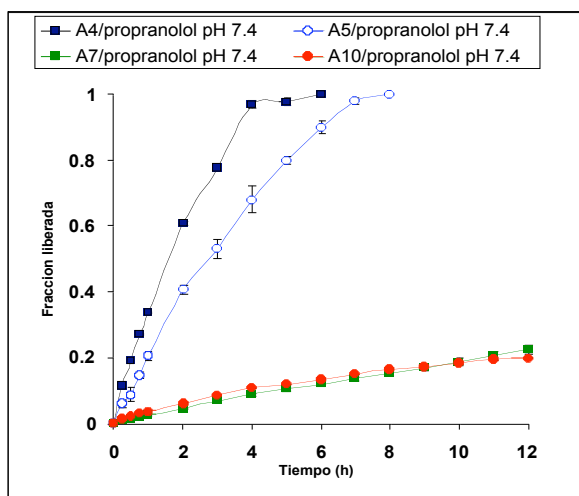


Figura 2 Cinética de suministro de Propanolol en fluido intestinal simulado (pH=7.4) desde tabletas de polímeros con diferentes espaciadores alifáticos.

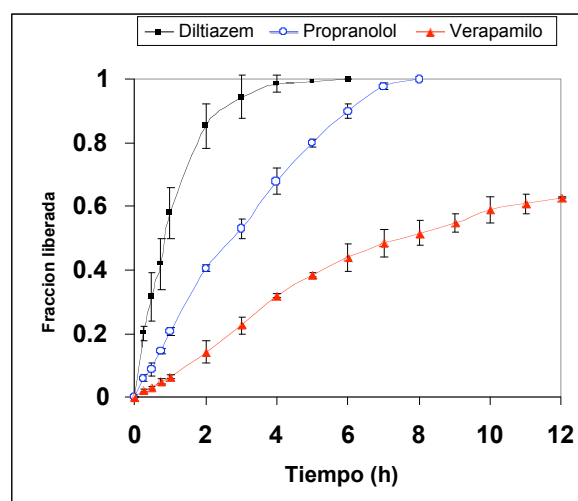


Figura 3 Cinética de suministro de fármacos antihipertensivos desde tabletas de polímero A5 en fluido intestinal simulado (pH=7.4).

Esto nos refleja que la hidrofobicidad se incrementa grandemente al pasar de 5 a 7 metilenos en el espaciador y que el aumento en dos metilenos más (9 metilenos) no impacta grandemente. En la figura 3 se compara la cinética de liberación de tres fármacos antihipertensivos diferentes: Diltiazem, Propranolol y Verapamilo, utilizando la tableta sin desintegrante del polímero con espaciador de 5 metilenos (A5). Podemos ver claramente que la velocidad de liberación del fármaco depende grandemente del fármaco en cuestión. En este caso la diferencia fundamental entre los fármacos es la hidrofobicidad relativa, siendo el Diltiazem más hidrofílico y el Verapamilo más hidrofóbico que el Propranolol. Es evidente que la velocidad de liberación del fármaco es proporcional a su hidrofobicidad relativa.

Suministro desde Geles

En el caso de los geles aquí presentamos los resultados de liberación desde geles anfotéricos¹¹. En la figura 4 se demuestra que si bien aquí la velocidad de liberación disminuye al aumentar el número de metilenos en el espaciador (contenido hidrofóbico), también es notorio que el gel polielectro-

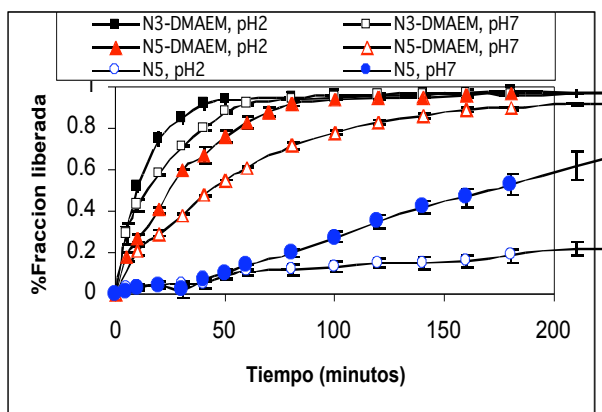


Figura 4 Cinética de suministro de Salicilamida desde geles anfotéricos en medio ácido y neutro.

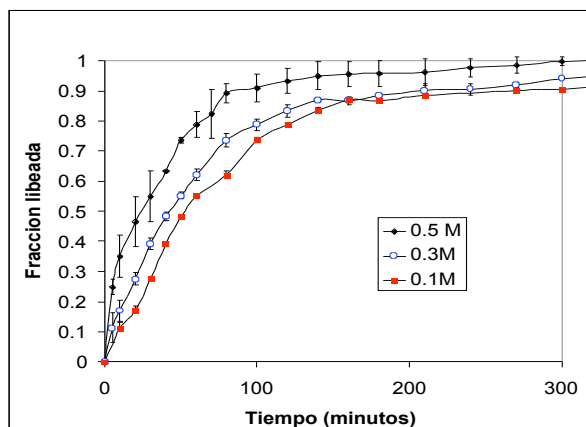


Figura 5 Cinética de suministro de Salicilamida desde un gel anfótilico (N5-DMAEM) en función de la concentración de sal.

lítico con 5 metilenos incluido como comparativo, libera el fármaco mucho mas lentamente que los sistemas anfótilicos. En la figura 5 se muestra como la velocidad de liberación desde un gel anfótilico aumenta al aumentar el contenido de sales en el fluido intestinal simulado. Esta es una de las características relevantes de este tipo de sistemas, que mantienen una velocidad de liberación alta aún en presencia de sales lo que contrasta con los sistemas convencionales.

Copolímeros en bloques

La tabla uno muestra la caracterización de los copolímeros en bloques preparados. En todos los casos se demuestra un crecimiento del segundo bloque, aunque el primer bloque es mayoritario en la composición del copolímero excepto en el último caso. Se estudió el comportamiento de autoagregación en agua a diferentes valores de pH demostrándose una gran dependencia de este factor pues se obtiene para cada copolímero tanto disolución molecular como precipitados a distintos valores de pH. La mayoría de los copolímeros en dibloques preparados muestran formación de micelas a cierto valor de pH.

Tabla 1 Copolímeros anfótilicos en bloques preparados y sus características principales.

Copolímero	Primer Bloque	2° Bloque	Solvente	Temp. [°C]	Tiempo [hrs]	M _w (SLS) [g mol ⁻¹]	Contenido 1 ^{er} Bloque
DEAEM-b-D	DEAEM (17.1 Kg/mol*)	MAOB (D)	Etanol	70	24	19 440	78%
DEAEM-b-D	DEAEM (35.7 Kg/mol*)	MAOB (D)	Etanol	70	24	66 930	75%
DEAEM-b-D	DEAEM (9.9 Kg/mol*)	MAOB (D)	Etanol	70	24	26 060	77%
DEAEM-b-B0	DEAEM (17.1 Kg/mol*)	MAPB (D)	Etanol	70	24	(211 100)	89%
B0-b-DEAEM	MAPB (B0) (36.5 Kg/mol)	DEAEM (D)	Etanol	70	24	48 050	9%

* Por GPC

Agradecimientos

Se agradece el apoyo financiero de las siguientes agencias: COSNET (834.98-P), CONACYT (P40262-Q, Salud-2002-C01-7616 y CIAM2003-41414) y Fundación Volkswagen (I/76 065).

Referencias

1. V. Sáez, E. Hernáez, L. Pérez, *Rev. Iberoamer. Polim.* **2003**, 4(2), 111.
2. a-K. Du_ek, Editor: "Responsive Gels: Volume Transitions I". Vol. 109 de la Serie: *Adv. Polym. Sci.*, Springer-Verlag, Berlín-New York **1993**; b-K. Du_ek, Editor: "Responsive Gels: Volume Transitions II" Vol. 110 de la Serie: *Adv. Polym. Sci.*, Springer-Verlag, Berlín-New York **1993**; c-R.A. Siegel, Editor: "Fundamentals and Applications of Polymer Gels". Vol. 207 de la Serie: *Macromo. Symp.*, Wiley-VCH, Weinheim **2004**.
3. E. Rogel-Hernández, A. Licea-Claverie, J.M. Cornejo-Bravo, K.-F. Arndt, *Desig. Monom. Polym.* **2001**, 4, 343.
4. A. Licea-Claverie, E. Rogel-Hernández, J.A. López-Sánchez, L.A. Castillo, J.M. Cornejo-Bravo, K.F. Arndt, *Desig. Monom. Polym.* **2003**, 6, 67.
5. E. Rogel-Hernández, A. Licea-Claverie, J.M. Cornejo-Bravo, K.F. Arndt, *Rev. Soc. Quim. Mex.*, **2003**, 47, 251.
6. A. Licea-Claverie, E. Rogel-Hernández, R. Salgado-Rodríguez, J.A. López-Sánchez, L.A. Castillo, J.M. Cornejo-Bravo, K.F. Arndt, *Macromol. Symp.* **2004**, 207, 193.
7. A.E. English, T. Tanaka, E.R. Edelman, *Macromol.* **1998**, 31, 1989.
8. A.E. English, T. Tanaka, E.R. Edelman, *Polymer.* **1998**, 39, 5894.
9. A.E. English, et al. *J. Chem. Phys.* **1996**, 105, 10606.

10. R. Salgado-Rodríguez, A. Licea-Claveríe, K.F. Arndt, *Eur. Polym. Jnl.* **2004**, *40*, 1931.
11. A. Licea-Claveríe, R. Santos-Rosas, et al., *Polym. Prep.* **2005**, *46(1)*, 597.