

DISEÑO Y SÍNTESIS DE HIDROGELES ACRÍLICOS MODIFICADOS PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

Laura Serra Bigas^{1,2}, José Doménech Berrozpe¹, Nicholas A. Peppas²

¹Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Barcelona, Barcelona 08028, España

²Biomaterials, Drug Delivery, Bionanotechnology and Molecular Recognition Laboratories. School of Chemical Engineering. University of Texas at Austin, Austin, TX, 78712, USA

Resumen/Abstract

Los polímeros llamados inteligentes o que responden a determinados estímulos fisiológicos son de gran interés para la liberación controlada de fármacos. Los hidrogeles constituyen un grupo muy importante dentro de esta nueva generación de biomateriales. En el presente trabajo, novedosos hidrogeles constituidos por ácido poliacrílico y polietilenglicol fueron diseñados y sintetizados mediante técnicas de fotopolimerización de radicales libres en solución. Estudios de liberación de un fármaco modelo desde los materiales poliméricos sintetizados fueron realizados para determinar los efectos de la composición del polímero y las condiciones de polimerización en la cinética de liberación del fármaco. La ecuación de *Power Law*, descrita por Ritger y Peppas, fue utilizada para el cálculo del exponente n , indicativo del mecanismo de transporte del fármaco. Los resultados mostraron que la cinética de liberación de un fármaco modelo, teofilina, estaba influenciada significativamente por la composición del hidrogel así como las condiciones de polimerización. Los hidrogeles sintetizados con un 8% de disolvente y un 20% de dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) como agente entrecruzador resultaron en una liberación de teofilina prolongada la cual cumplía con las especificaciones de la USP para formulaciones de teofilina de liberación prolongada. Se concluyó que es posible el diseño molecular y síntesis de la estructura polimérica apropiada, bajo determinadas condiciones de polimerización, que resulta en la cinética

de liberación deseada para un fármaco específico.

Intelligent polymers or stimuli-responsive materials are being extensively studied as very interesting candidates for controlled drug release. Hydrogels constitute an important group within this new generation of biomaterials. In this work, novel ionizable hydrogels constituted of polyacrylic acid and polyethylene glycol were designed and synthesized by free radical photopolymerization techniques. Drug release from these crosslinked polymeric materials was investigated to determine the effects of the polymer composition and polymerization conditions on the drug release kinetics. The Power Law equation described by Ritger and Peppas, for swelling controlled drug delivery systems, was employed for the determination of the exponent n , indicative of the drug transport mechanism. Results showed that the release kinetics of a model drug, theophylline, was significantly influenced by the hydrogel composition and polymerization conditions. Hydrogels synthesized with 8% of solvent and a 20% of ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA), as the crosslinking agent, resulted in a prolonged release of theophylline, which complied with the USP specifications for extended-release theophylline formulations. We found that it is possible to molecularly design and synthesize the appropriated hydrogel structure under certain polymerization conditions that results in the desired drug release profile for a specific therapeutic agent.

Introducción

En los últimos veinte años, la investigación farmacéutica ha estado centrada en el desarrollo de nuevos y más sofisticados sistemas de liberación controlada de fármacos, con la finalidad de racionalizar al máximo los tratamientos terapéuticos (1). La interacción entre la Ciencia de los Materiales y las Ciencias Farmacéuticas ha permitido que la tecnología para la obtención de estos innovadores sistemas de liberación de fármacos fuese llevada a un nivel superior, consiguiendo de esta forma diseñar y sintetizar los llamados materiales inteligentes, por su capacidad de estímulo frente determinadas condiciones fisiológicas (2,3). Los hidrogeles constituyen un grupo muy importante dentro de esta nueva generación de biomateriales para aplicaciones farmacéuticas (4). Los hidrogeles constituidos por ácido poliacrílico han demostrado ya en el pasado su sensibilidad frente al pH del medio en el que se encuentran. De esta forma, el hidrogel puede presentar estructuras relajadas o colapsadas en función de este pH. Estas características confieren al sistema de liberación la propiedad de proteger o liberar el fármaco en sitios localizados y deseados del organismo, mejorando consecuentemente su biodisponibilidad (5). El objetivo principal de este trabajo de investigación es el diseño y la síntesis de diferentes hidrogeles compuestos todos ellos por copolímeros de ácido acrílico y polietilenglicol. Las diferentes estructuras poliméricas fueron obtenidas a partir de variar determinadas condiciones durante la polimerización. Se estudia como estas diferentes condiciones de polimerización influyen en último término en los perfiles de liberación de un fármaco modelo incorporado en el sistema de liberación.

Materiales y Métodos

Los hidrogeles constituidos por copolímeros de ácido acrílico y polietilenglicol fueron sintetizados mediante una polimerización de radicales

libres en solución, iniciada mediante una fuente de luz UV (6,7). Los monómeros utilizados fueron el ácido acrílico y el polietilenglicol de peso molecular aproximadamente de 1000. Como agente entrecruzador se utilizó el dimetacrilado de etilenglicol (EGDMA), el cual permitió la obtención de una estructura matricial entrecruzada. Como fármaco modelo se utilizó la teofilina, la cual se disolvió en la solución de monómeros para su incorporación en el hidrogel durante la polimerización. Los hidrogeles obtenidos fueron cortados en discos, los cuales se utilizaron en los estudios de liberación. Dos condiciones de polimerización fueron consideradas para la obtención de hidrogeles con estructuras diferentes y consecuentemente distintos perfiles de liberación del fármaco modelo desde el sistema de liberación sintetizado. Estas condiciones de polimerización estudiadas fueron la cantidad de disolvente presente durante la síntesis así como el porcentaje molar de agente entrecruzador en la solución de monómeros.

Los estudios de liberación fueron realizados mediante el aparato de disolución tipo II de la USP y 900 ml de medio de disolución. Se mantuvo una temperatura de 37°C y una velocidad de agitación de 75 rpm. Alícuotas del medio de disolución fueron tomadas periódicamente y analizadas por espectrofotometría UV/visible. En todos los casos se cumplieron las condiciones sink. Los porcentajes de la dosis liberados fueron representados en función del tiempo y se aplicó la ecuación de *Power Law*, descrita por Ritger y Peppas, para el tratamiento de los datos y la determinación de exponente n , indicativo del mecanismo de transporte del fármaco (8).

Resultados y Discusión

Los resultados obtenidos mostraron que tanto el porcentaje de agente entrecruzador utilizado en la polimerización como el porcentaje de disolvente presente durante la reacción influyeron en la liberación de teofilina

desde los sistemas de liberación sintetizados. Concretamente, un aumento en el porcentaje de EGDMA implicó una velocidad de liberación de la teofilina más lenta, siendo este efecto más pronunciado en aquellos hidrogeles sintetizados con menor porcentaje de disolvente. Los hidrogeles sintetizados con mayores cantidades de disolvente resultaron en una liberación inicial del fármaco rápida, ocasionando el llamado *burst effect*, debido a la distribución heterogénea del fármaco en el sistema de liberación. Sin embargo, los hidrogeles sintetizados con menores cantidades de disolvente resultaron en una liberación lenta y controlada del fármaco. Los distintos diseños realizados permitieron sintetizar el hidrogel óptimo, empleando un 8% de disolvente y un 20% de EGDMA durante la polimerización. Este hidrogel permite liberar la teofilina de acuerdo con las especificaciones de la USP para formulaciones de teofilina de liberación prolongada. El exponente n calculado para este hidrogel resultó ser de 0,57, el cual indica que el mecanismo de transporte del fármaco es anómalo. Con los resultados obtenidos, se concluye que el hidrogel o sistema de liberación puede ser racionalmente diseñado y modificado a nivel molecular para adaptarse a las características y perfiles de liberación que un determinado fármaco requiera.

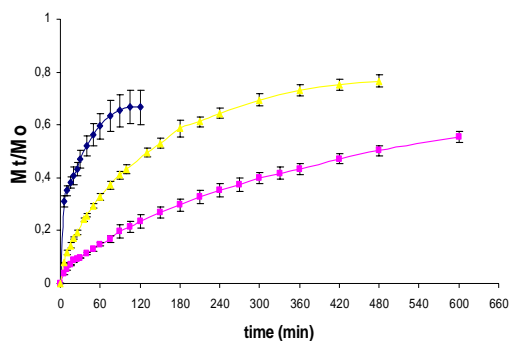


Figura 1. Efecto del porcentaje de disolvente utilizado durante la polimerización en hidrogeles sintetizados con un 20% de EGDMA sobre la liberación de teofilina. 50% disolvente (rombo), 0% disolvente (cuadrado), 8% disolvente (triángulo).

Bibliografía

1. Langer, R., Peppas, N.A., *AIChE Journal*, vol. 49, p.2990, (2003).
2. Kim, B., Peppas, N.A., *Biomedical microdevices*, vol. 5:4, p.333, (2003).
3. Jeong, B., Gutowska, A., *TRENDS in Biotechnology*, vol. 20, p.305, (2002).
4. Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 50, p.27, (2000).
5. Lowman, A.M., Morishita, M., Kajita, M., Nagai, T., Peppas, N.A., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 88, p.933, (1999).
6. Ward, J., Peppas, N.A., *Journal of Controlled Release*, vol. 71, p.183, (2001).
7. Serra, L., Peppas, N.A., *AAPS PharmSci*, vol. 5, No. 4, Abstract M1302, Salt Lake City, UT, (2003).
8. Ritger, P.L., Peppas, N.A., *Journal of Controlled Release*, vol. 5, p.37, (1987).

Autor de contacto:

Laura Serra Bigas

Email: lauraserrab@yahoo.es

Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética.

Departamento de Farmacia y Tecnología

Farmaceutica. Universidad de Barcelona.

Dirección: Av. Joan XXIII, s/n 08028

Barcelona

Tel.: 93 402 45 78

Fax: 93 402 45 63