

# Estudio de la liberación de fármacos a partir de poliuretanos biodegradables

Bautista Cervantes Rosa Damaris (1), Orozco Castellanos Luis Manuel (2)

1 [Químico Farmacéutico Biólogo] | [rd.bautista@hotmail.com]

2 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y exactas. Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [orozcoz@hotmail.com]

## Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis de un poliéster-uretano partiendo de PCLdioles y hexametileno diisocianato (HDI). Los PCLdioles fueron obtenidos previamente a partir de PCL y polietilenglicol utilizando II-etilhexanoato de estaño como catalizador. Los productos obtenidos fueron utilizados como matriz de liberación de fármacos utilizando hidrocortisona y paracetamol como fármacos modelo (1% m/m). Obtenidas las pastillas, se determinó la cinética de liberación *in vitro* en solución amortiguadora de fosfatos a un pH de 5.8, a 50 rpm y 37°C. Las pastillas obtenidas presentaron cinéticas de liberación muy similares, llegando a un 60% para ambos fármacos a las 160 horas de estudio, por lo que se pueden considerar como sistemas de liberación controlada o prolongada.

## Abstract

In this work, the synthesis of a polyester-urethane is presented and its potential use as drug delivery matrix. The polyester-urethane was formed with PCL diol and hexamethylene diisocyanate (HDI). The PCL diol was previously obtained starting from PCL, polyethylene glycol and Stannous II-ethylhexanoate as catalyst. The obtained product was used as drug release matrix using hydrocortisone and paracetamol (1% w/w). Once obtained the pills, the *in vitro* release kinetic was determined in phosphate buffer solution at pH 5.8, 50 rpm and 37°C. The pills obtained presented release kinetics very similar, reaching 60% for both during 160 hours of study. The pills obtained can be considered as controlled release systems.

## Palabras Clave

Liberación de fármacos, poliuretanos biodegradables, liberación *in vitro*.

## INTRODUCCIÓN

La aparición de nuevas enfermedades, así como las ya existentes, demandan una gran necesidad de desarrollar nuevos sistemas de transporte y liberación controlada de fármacos, para evitar el tratamiento doloroso y tóxico de las enfermedades, esto implica que el nuevo sistema deba ser capaz de proporcionar algún tipo de control terapéutico.

La aplicación de sistemas de dosificación controlada de medicamentos y los sistemas de dirección localizada de la actividad de un determinado fármaco es actualmente uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación. La utilización de materiales poliméricos como soportes de fármacos para regular y dosificar su liberación en aplicaciones específicas es una perspectiva que ha adquirido gran interés<sup>1</sup>.

El principal objetivo de la liberación controlada es conseguir la correcta cantidad del fármaco como principio activo. El uso de polímeros como medio de liberación es importante para la liberación ya que ayuda a que el principio activo se libere poco a poco, dependiendo del uso terapéutico.

En un sistema de liberación controlada, el agente bioactivo es incorporado a un soporte que generalmente es un material polimérico o una combinación de varios. La velocidad de liberación de la sustancia activa desde dicho sistema al medio que la rodea, viene determinada por las propiedades del propio polímero y, en menor medida, depende de los factores ambientales, como pueden ser el pH y los fluidos del organismo. Los sistemas de liberación controlada deben ser capaces de permitir la administración de sustancias bioactivas de una forma lenta y continua durante períodos de tiempo.<sup>1</sup>

Los materiales poliméricos permiten liberar de forma controlada fármacos de bajo peso molecular y permiten una gran variedad de rutas de administración. La combinación con macromoléculas puede mejorar la eficacia de estos fármacos, aliviando la respuesta inmunológica del paciente y reduciendo la inactivación biológica del agente terapéutico.<sup>1</sup>

Actualmente existen diversos métodos de liberación modificada de fármacos en la siguiente tabla se resumen los métodos.<sup>2</sup>

**Tabla 1. Características y ejemplos de diferentes tipos de liberación de fármacos<sup>2</sup>.**

Tipo de liberación	Características principales	Ejemplos
Prolongada o controlada	Diseñadas para garantizar una liberación lenta del fármaco.	Comprimidos o parches lipídicos, hidrofílicos o de polímeros insolubles.
Retardada	Retrazan la liberación del principio activo. No prolongan el efecto del principio activo.	Sistemas de cubierta entérica o formas farmacéuticas gastroresistentes.
Pulsátil	Modificadas para garantizar una liberación secuencial del fármaco. Normalmente presentan dos fases: una inmediata y otra al cabo de un tiempo.	Sistemas que pretenden hacer coincidir la liberación del fármaco con ciclos circadianos hormonales.
De control especial	Liberan el principio activo cuando la forma farmacéutica alcanza su lugar de acción.	Sistemas bioadhesivos.

Los sistemas de liberación también se pueden clasificar en función del mecanismo por el cual se libera el principio activo. La liberación puede ocurrir por difusión, disolución, presión osmótica, fuerza mecánica, hinchamiento, erosión o activación<sup>2</sup>

El uso de estos biopolímeros mezclados con fármacos tiene una gran ventaja con respecto a las formas farmacéuticas convencionales:

- Disminución de la frecuencia de administración de fármacos
- Reducción de los efectos secundarios relacionados con dosis altas.
- Disminución de la fluctuación de niveles plasmáticos

## MATERIALES Y MÉTODOS

Hidrocortisona 98% (Sigma-Aldrich Inc. St. Louis USA), polietilenglicol 2000 (PEG 2000) (Fluka), polietilenglicol 3400 (PEG 3400) (Fluka), acetona 99.5% (Karal, S.A. de C.V.), fosfato di sódico 98% (Merck-México, S.A.), fosfato mono potásico (J.T. Baker), cloruro de sodio 99.5% (Merck-México S.A.), agua destilada.

La síntesis del poliuretano se realizó a partir de un macrodiol previamente sintetizado, siguiendo la metodología descrita en 2005 por Abraham, G.A., Marcos-Fernández, A., y San Román, J.<sup>3</sup>, con mínimas modificaciones que se describen a continuación: el macrodiol fue disuelto en tolueno, seguido de una destilación azeotrópica. A fin de controlar adecuadamente el peso molecular del polímero, la relación molar de alimentación del diisocianato/macrodiol fue: 1.05:1. La reacción de polimerización se llevó a cabo en solución de dicloroetano (80% m/v) a 85 °C, en ambiente de nitrógeno y bajo agitación magnética por 2 h. El II-etilhexanoato de estaño fue utilizado como catalizador en una concentración de 0.2%.

El poliuretano obtenido fue secado con vacío hasta remoción total del dicloroetano y posteriormente mezclado en disolución acetona con el respectivo fármaco. Los fármacos utilizados como modelo fueron paracetamol e hidrocortisona

a una concentración final de 1% (m/m). Una vez realizada la mezcla, el solvente fue evaporado y se obtuvieron pastillas moldeadas por fusión.

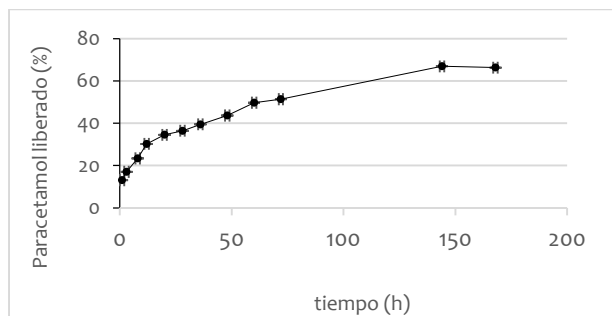
Finalmente se realizaron perfiles de disolución a fin de determinar la cinética de liberación de cada uno de los fármacos. Las condiciones de disolución se detallan a continuación: se empleó como medio de disolución una solución amortiguadora de fosfatos de pH 5.8 (300 mL), en un disolutor SOTAX AT7 (aparato 2 de paletas), a una velocidad de 50 rpm y a una temperatura de 37 °C.

La cuantificación de los fármacos se realizó por triplicado mediante espectrofotometría UV en un espectrofotómetro UV-vis Thermo Scientific Evolution Array a una longitud de onda máxima de 243 nm para paracetamol y 248 nm para hidrocortisona, en cubetas de cuarzo de 1 cm de ancho.

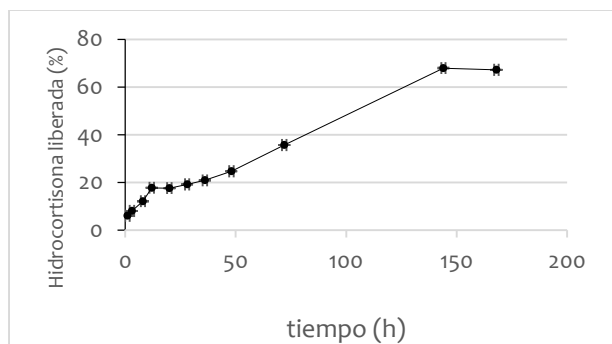
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las pastillas obtenidas por fusión a partir del poliuretano presentaron las siguientes dimensiones: diámetro de 0.525 cm, espesor de 0.275 cm y un peso aproximado de 60 mg para paracetamol y 70 mg para hidrocortisona.

El perfil de liberación de los fármacos empleados se muestra en las figuras 1 y 2. El proceso de liberación, en ambos casos, presentó dos etapas la primera de liberación rápida hasta las 20 horas en las pastillas con hidrocortisona y hasta las 30 horas en las pastillas de paracetamol. La segunda etapa se puede observar una liberación sostenida mas lenta a partir de los tiempos arriba mencionados respectivamente y hasta las 160 horas de duración del estudio.



**Figura 1. Porcentaje de paracetamol liberado a partir de tabletas de poliuretano al 1% (m/m) en solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8**



**Figura 2. Porcentaje de hidrocortisona liberado a partir de tabletas de poliuretano al 1% (m/m) en solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8**

## CONCLUSIONES

La arquitectura de los poliuretanos obtenidos fue el factor determinante en la velocidad de liberación del fármaco, puesto que no se observan diferencias sustanciales entre las velocidades de liberación debidas a los fármacos.

Los dos grupos de pastillas con paracetamol y con hidrocortisona se pueden considerar de liberación prolongada o controlada, dado que ambos grupos tuvieron porcentajes de liberación aproximados al 60%, a las 160 horas de duración del estudio .

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco el gran apoyo que me brindó la Dra. Martha Citlalli Contreras-Romo, el Dr. Marco

Antonio Ramírez Morales y el Dr. Luis Manuel Orozco Castellanos asesor del proyecto.

## REFERENCIAS

- [1] Sáez, V., Hernández, E., Sanz-Angulo, L. (2003). Sistemas de liberación controlada de medicamentos. Revista iberoamericana de polímeros. Vol. 4 (1), pp. 21-91.
- [2] Expósito-Harris, R. (2010). Tesis: quitosano, un biopolímero con aplicaciones en sistemas de liberación controlada de fármacos. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España. Pp. 17.18.
- [3] Abraham, GA., Marcos-Fernández, A., San Román, J., (2006). Bioresorbable poly(éster-éter urethane)s from L-lysine diisocyanate and tribock copolymers with different hydrophilic character. J Biomed Mater Res A.76(4):729-36. DOI: 10.1002/jbm.a.30540.