

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE ESFERAS POLIMÉRICAS PARA LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Mares Cendejas, Xally Lauren (1), Dra. Quintero Ortega Irais Amaranta (3)

1 [Bachillerato General, Escuela de Nivel Medio Superior de Guanajuato] | [xl.marescendejas@ugto.mx]

2 [Departamento de Ingenierías Química, Electrónica y Biomédica, División de Ciencias e Ingenierías, Campus León, Universidad de Guanajuato] | [iraisq@fisica.ugto.mx]

3 [Departamento de Ingenierías Química, Electrónica y Biomédica, División de Ciencias e Ingenierías, Campus León, Universidad de Guanajuato] | [arge_01@hotmail.com]

Resumen

Los polímeros son macromoléculas que presentan características y propiedades de gran interés para el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos (SLCF). En la presente investigación se elaboraron dos SLCF, mediante el método de coacervación química: a) esferas poliméricas milimétricas de alginato de sodio (Al-Na) y b) esferas milimétricas de una mezcla polimérica de quitosano-PVA (Q)-alcohol polivinílico (PVA). Como fármaco modelo se usó el diclofenaco sódico (DS), un antiinflamatorio no esteroideo. La cinética de liberación in vitro, es un experimento en donde se realiza una simulación del comportamiento del SLCF bajo condiciones que tratan de mimetizar las condiciones biológicas, dato indispensable para conocer el comportamiento del sistema y de esta manera determinar si el sistema es funcional o no. Los resultados mostraron en ambos SLCF en forma de esferas poliméricas milimétricas presentaron una cinética de liberación in vitro del DS de forma sostenida. Lo anterior, evidencia el potencial de estos biomateriales para ser usados como SLCF, ayudando a reducir las multidosas en los tratamientos farmacológicos, reduciendo de esta manera los efectos adversos del antiinflamatorio.

Abstract

The polymers are macromolecules having characteristics and properties of great interest for the design of controlled drug delivery systems. In this paper two controlled drug delivery systems were prepared by the chemical coacervation method: a) millimetric polymer spheres of sodium alginate sodium (Al-Na) and b) millimetric spheres of a polymer mixture of chitosan-PVA (Q)-polyvinyl alcohol (PVA). Diclofenac sodium (DS), a non-steroidal anti-inflammatory drug, was used as a model drug. In vitro release kinetics is an experiment in which a simulation of the behavior of the controlled drug delivery systems is performed under conditions that try to mimic the biological conditions, an essential data to know the behavior of the system and in this way to determine if the system is functional or not. The results showed in both controlled drug delivery systems in the form of millimetric polymeric spheres presented an in vitro release kinetics of the DS in a sustained manner. The above shows the potential of these biomaterials to be used as controlled drug delivery systems helping to reduce multidoses in pharmacological treatments, reducing in this way the adverse effects of the anti-inflammatory.

Palabras Clave

Quitosano, PVA, alginato de sodio, liberación sostenida

INTRODUCCIÓN

Los polímeros son uno de los materiales más utilizados en el mundo debido a sus propiedades nos muestran grandes ventajas y flexibilidad. En el área de biomateriales las esferas poliméricas son un medio usado para la liberación controlada de fármaco, la medicación por medio de estas funciona por degradación de la matriz polimérica. Para poder tener un material que funcione en los tiempos de liberación que se necesitan y que muestre una liberación sostenido es importante conocer las propiedades químicas y físicas del material que las compone, compone así como su desempeño. De estas características dependerá la cantidad de fármaco cargado, el tamaño de la esfera, la distribución del fármaco, etcétera. [1]

El interés de la liberación de drogas a través de portadores se ha incrementado considerablemente durante los últimos años. Las razones son obvias, si el portador tiene el potencial para dirigir la droga a su sitio de acción, un efecto farmacológico óptimo podría obtenerse y al mismo tiempo, los efectos adversos de la droga podrían disminuir.[2-3]

Existen gran cantidad de polímeros usados para la elaboración de esferas poliméricas, características tales como biocompatibilidad, biodegradabilidad, no tóxicos, etc. Los hacen grandes candidatos de liberación. Sin embargo este trabajo se enfocará en tres de ellos: quitosano, PVA y alginato de sodio. Debido a sus características y propiedades, el método de elaboración de estas esferas se espera lograr crear un medio capaz de fungir como sistema de liberación controlada del **diclofenaco sódico** el cual antiinflamatorio no esteroideo que posee actividades anal-gésicas y antipiréticas y está indicado por vía oral e intramuscular para el tratamiento de enfermedades reumáticas agudas, artritis reu-matoidea, es-pon-dilitis anquilosante, artrosis, lumbalgia, gota en fase aguda, inflamación postraumática y postoperatoria, cólico renal y biliar, migraña aguda, y como profilaxis para dolor postoperatorio y disme-norrea.

- Quitosano

El quitosano es la forma N-desacetilada de la quitina (figura 1) es una modificación de la quitina y posee mejores propiedades de reactividad y solubilidad. Se obtiene al sustituir los grupos acetamido por grupos amino. [4]

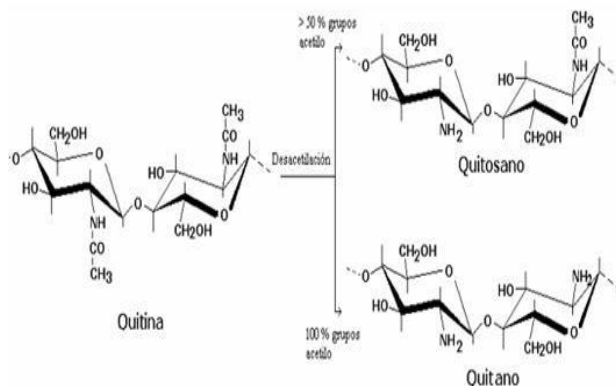


Figura 1: Desacetilación de la quitina para la obtención de quitosano.

Alcohol de polivinilo (PVA)

EL PVA es obtenido a través de la disolución del Acetato del polivinilo (PVAc) en metanol. [5]

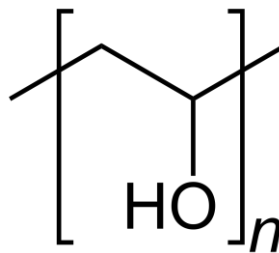


Figura 2: Estructura química del alcohol de polivinilo. Alginato de sodio

Es un biopolímero utilizado por sus propiedades coloidales, estabilidad además de tener propiedades para poder formar geles y es un material fuerte. Es un polisacárido que se encuentran principalmente en algas marinas las cuales son rígidas sin perder su elasticidad. [6]

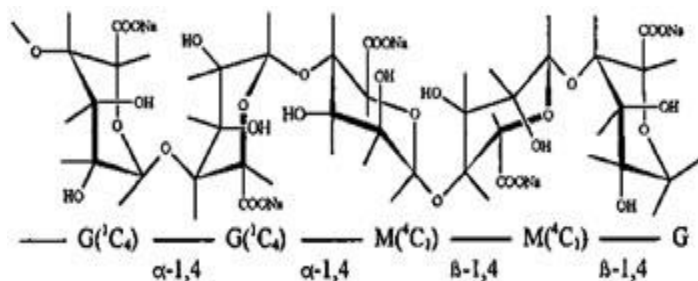


Figura3: Estructura química del alginato de sodio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de esferas poliméricas se utilizaron los siguientes materiales, todos de grado reactivo: a) Q de peso molecular medio y con grado de desacetilación 75-80% (sigma) b) PVA (sigma-aldrich) c) alginato de sodio (sigma)

d) DS (sigma) e) Fosfato de sodio Monobásico y f) Fosfato de sodio Dibásico. Como medio de liberación para el fármaco se usó solución tampón fosfato 0.1M pH 7.4.

- *Elaboración de las esferas poliméricas.*

Se prepararon soluciones poliméricas de Q (2.5% p/v), PVA (7.8 p/v) y Al-Na (2% p/v). Las esferas poliméricas se elaboraron mediante el método de *coacervación química*, el cual consiste en la precipitación de un polímero en una solución "no solvente". En este caso, en un medio básico NaOH que se encontraba en constante agitación mecánica (450 rpm) se precipitaron de forma manual las esferas constituidas por la mezcla polimérica de Q-PVA (3.1 % p/p) Por otra parte, las esferas de Al-Na se precipitaron en CaCl₂ 2M en constante agitación. El tiempo de maduración para ambas SLCF fue de 30 min.

La carga de fármaco se realizó solubilizando 50 mg de DS en Dimetil Sulfoxido (DMSO) el cual se añadió a las mezclas poliméricas anteriormente mencionadas en sus respectivos medios..

- *Cinética de Liberación in vitro*

Cincuenta (50) esferas se colocaron en 1.5 ml de solución tampón de fosfatos 0.1M, que se colocaron en un baño termocirculador con

temperatura controlada (37°C) durante 6 horas. Se tomaron muestras cada 10 min durante los primeros 30 min y posteriormente cada hora hasta finalizar el experimento. En cada toma de muestra, el sobrenadante se decontó por completo y el medio se refrescó.

Todas las muestras recolectadas se analizaron mediante espectroscopia UV-Visible (300 nm) y se cuantificaron con base en una curva de calibración previamente elaborada. Los experimentos se realizaron por triplicado..

- *Cuantificación de fármaco*

Para conocer la cantidad de fármaco cargado (o encapsulado) se realizó la desorción rápida del DS. Para lo anterior, las muestras se sometieron a ciclos de centrifugado de 10,000 rpm durante 10 min. Al terminar cada ciclo, el sobrenadante se decantó y el medio se refrescó. Esta metodología se llevo a cabo hasta comprobar (mediante espectroscopia, ver en el apartado anterior) la inexistencia de DS en las esferas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se lograron obtener esferas poliméricas de Q-PVA de un diámetro entre **2 a 4mm** (figura 4), mientras que las esferas de alginato de sodio presentan un diámetro de **1 mm a 2.5 mm** (figura 5).

figura 4: imagen A) esfera de alginato de sodio con diclofenaco, imagen B) esfera de alginato sin diclofenaco

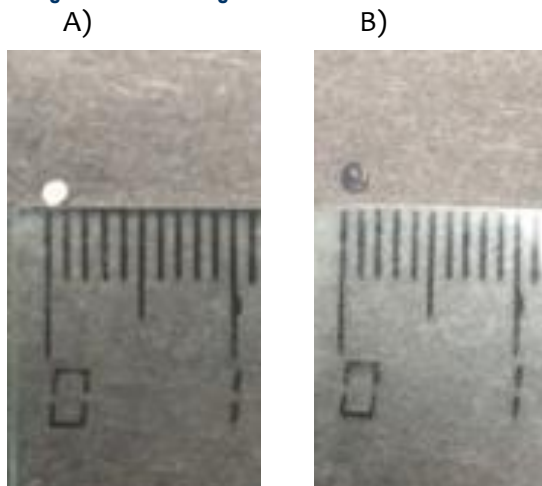
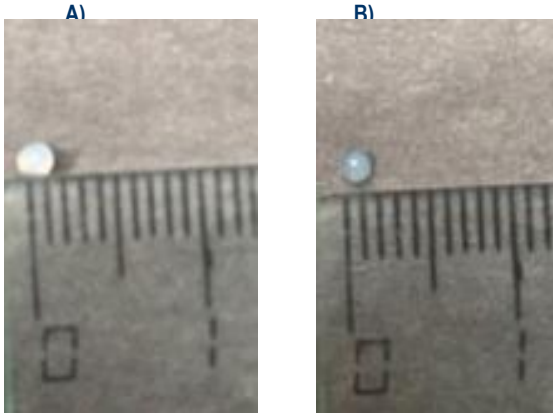


Figura 5: imagen A esferas de quitosano-PVA con diclofenaco, imagen B esfera de quitosano-PVA sin diclofenaco.



En la Figura 6 se muestran los resultados de la cinética de liberación *in vitro* del DS de las esferas de Al-Na. La cinética muestra ausencia de efecto estallido, lo que puede evidenciar la no adsorción de fármaco de manera superficial. Al mismo tiempo, se presenta una liberación sostenida del fármaco desde la matriz polimérica.

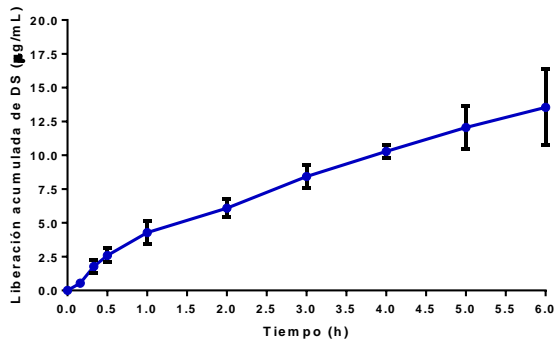


Figura 6: Cinética de liberación *in vitro* de DS proveniente de las esferas de Al-Na.

Cabe remarcar que partir de la quinta hora del experimento de liberación las esferas de Al-Na comenzaron a desintegrarse (Figura 7) quedando conservadas íntegramente sólo tres cuartas partes del total de las esferas del experimento. Se necesitan realizar más experimentos para verificar la causa de la



erosión de los biomateriales.

Figura 7: Erosión de las esferas de Al-Na al finalizar las 6 horas de liberación.

En la Figura 8 se muestra la liberación del antiinflamatorio Q-PVA. La cinética muestra un comportamiento bifásico. En primer lugar, durante la primera hora del experimento se presenta el efecto estallido debido a la rápida desorción del DS adsorbido superficialmente en la esfera polimérica. A partir de ese momento, la cinética muestra una liberación sostenida del fármaco. Experimentos adicionales, son necesarios para evaluar el potencial de liberación prolongada de este material.

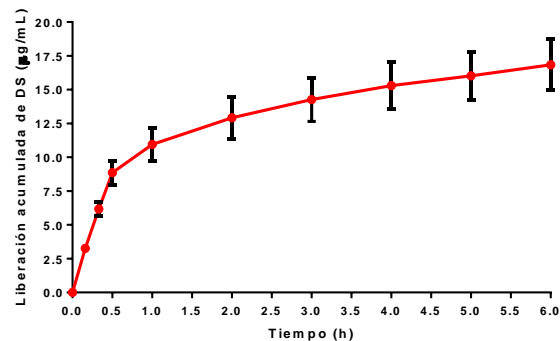


Figura 8: Gráfica liberación de fármaco esferas quitosano/PVA durante 6 horas.

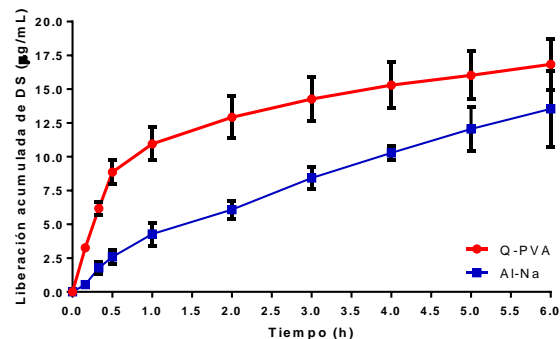


Figura 9: Gráfica comparativo de las cinética de liberación de DS de las esferas de Al-Na (curva azul) y de las de Q-PVA (curva roja)

La figura 9, es un gráfico comparativo de las cinéticas de liberación del DS proveniente de las esferas de ambas composiciones. En el cual se evidencia que ambos constituyen sistemas de liberación controlada y sostenida del fármaco DS, haciendo evidente que las esferas de Al-Na

muestran una liberación de cantidades más pequeñas de fármaco en comparación con las de Q-PVA.

CONCLUSIONES

Ambos sistemas poliméricos emergen como modelos prometedores sistemas de liberación. . La liberación prolongada y dirigida contribuye a la disminución de los efectos adversos daños secundarios del antiinflamatorio .Sin embargo experimentos adicionales son necesarios para determinar el potencial de estos sistemas a tiempos más prolongados, así como la evaluación de su potencial in vivo.

AGRADECIMIENTOS

Ningún logro radica en una sola persona, agradezco a la Dra. Claudia Erika Morales Hernández por haberme alentado a participar, por apoyarme durante todo el proceso. A la Dra. Irais Quintero Ortega y a la Dra. Argelia Rosillo De la Torre por su paciencia, entrega, apoyo y cariño en asesoramiento, sin duda alguna ahora son una fuente de inspiración para mí.

A todos mis compañeros con quienes tuve el honor de compartir esta experiencia Francisco Romero, Jorge Tavares, Karime Navarro, Eduardo; que además de aprender de ellos, día a día lograban sacarme una sonrisa y se convirtieron en amigos cercanos. Finalmente a mi papá, hermanas, Elia, Paco, toda mi familia y amigos que siempre estuvieron conmigo aunque desde otra ciudad.

REFERENCIAS

- [1] Freiberg, S, Zhu,X.X (2004) Polymer microspheres for controlled drug release, Elsevier, International Journal of Pharmaceutics 282 ,1-18.
[2]Edman P. Solid microspheres as drug delivery systems. En: Sartorelli AC, ed. Methods of drug delivery. New York:Pergamon Press;1985:23.

[3]Valero J, Egea MA, Alsina MA, García ML. Sistemas poliméricos de administración de fármacos. 1985; (sept-oct):93-100.

[4] Mármol Z., Páez G.,(2011) quitina y quitosano polímeros amigables, Rvista Tcnocientífica URU. 1, 53-58.

[5] The Editor of encyclopaedia Britannica,Polyvinil alcohol PVA, recuperado el 19 de Julio de 2017 en : <https://www.britannica.com/science/polyvinyl-alcohol>

[6] S.T. Moe, K.I. Draget, G. Skjåk-Bræk, O. Smidsrød, A.M. Stephen (Ed.), Alginates, New York (1995), pp. 245-286
Figura 1, 2 tomada de Estudio de adsorción para CR(VI) por Rozas,P.A. <http://www.monografias.com/trabajos75/estudio-adsorcion-cr-carbon-cubierto-quitosan/estudio-adsorcion-cr-carbon-cubierto-quitosan2.shtml>
Figura 3 tomada de sigma aldrich : <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/341584?lang=es®ion=MX>