

BM-CT-3

POLÍMEROS DE CARBOXIFENILMETACRILATOS COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE PROPRANOLOL POR INTERCAMBIO IÓNICO

José Manuel Cornejo Bravo (1)*, Miguel Angel Velázquez García (1), Waldo Rodrigo Ramos Valenzuela (1), Angel Licea Claverie (2),

(1) Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Tecnológico 14418, C.P. 22390 Mesa de Otay, Tijuana B.C. México, fax (664) 682 2790, e-mail: jmcornejo@uabc.mx

(2) Centro de Graduados e Investigación, Instituto Tecnológico de Tijuana, A.P. 1166, C.P. 22000, Tijuana B.C., México. e-mail: aliceac@tectijuana.mx

Los polielectrolitos hidrofóbicos generalmente forman complejos insolubles en agua con fármacos que contienen grupos con cargas opuestas. Cuando estos complejos son administrados por la vía oral, el fármaco es liberado, tanto en el estómago como en el intestino, por un proceso de intercambio iónico. Los materiales estudiados para esta aplicación son copolímeros de monómeros con grupos ionizables (ácido o base) y grupos no ionizables que confieren la hidrofobicidad al material. La hidrofobicidad es requerida para que la hidratación del complejo sea lenta y de esta manera se tenga una liberación sostenida del fármaco¹. Recientemente hemos estado desarrollando polímeros metacrílicos con espaciadores hidrofóbicos y grupos funcionales ácidos en cada unidad repetitiva, cuyo comportamiento es de polielectrolitos hidrofóbicos^{2, 3}. En el presente trabajo estudiamos la posibilidad de formar complejos entre el fármaco antihipertensivo propranolol y una serie de polielectrolitos aromáticos con grupo carboxilo en distintas posiciones en el anillo aromático y la aplicación de estos complejos como sistemas de liberación sostenida.

Los monómeros fueron sintetizados mediante la esterificación del anhídrido metacrílico con, respectivamente, los tres isómeros (orto-, meta- y para-) del ácido hidroxibenzoico (salicílico) utilizando dimetilaminopiridina como catalizador. La polimerización se llevó a cabo en THF con AIBN como iniciador a 60 °C por 72 hrs. Los materiales sintetizados son: poli(ácido para-metacriloiloxibenzoico), poli(ácido meta-metacriloiloxibenzoico), y poli(ácido orto-metacriloiloxibenzoico). Los polímeros obtenidos son insolubles en agua pero se solubilizan cuando son ionizados por una base. Las curvas de titulación de los mismos indican que los polímeros tienen diferentes grados de hidrofobicidad y acidez. La acidez sigue el orden (posición de los sustituyentes): para > meta > orto. La hidrofobicidad sigue el orden inverso. Estos resultados se explican considerando que en el polímero con sustituyentes en posición orto-, el protón del grupo

ácido carboxílico puede formar puentes de hidrógeno intramolecular con el carbonilo del sustituyente metacrililo. Esto da como consecuencia una menor labilidad del protón en el grupo ácido carboxílico (menor acidez), y una menor interacción con la fase acuosa (mayor hidrofobicidad). En el otro extremo, el isómero con sustituyentes en posición para- no puede formar una interacción intramolecular y solo forma interacciones intermoleculares, siendo por tanto menos hidrofóbico (mayor interacción con las moléculas de agua).

Estas diferencias pueden producir efectos en la cinética de liberación de fármacos a partir de complejos preparados con estos materiales. Esto nos da la posibilidad de tener una serie de materiales con cinéticas de liberación adecuadas a la terapéutica.

Se prepararon complejos entre los polielectrolitos y el propranolol·HCl de la siguiente manera. El polielectrolito correspondiente (10g) se disolvió en 200 ml de agua, ajustando el pH a 7.4 mediante la adición de NaOH 1M. Propranolol·HCl (40 g) fue disuelto en 200 ml de agua destilada. La solución de polímero fue añadida lentamente a la solución de propranolol·HCl a 37 °C, con agitación. Los isómeros orto- y meta- formaron precipitados los cuales fueron filtrados y lavados con agua destilada para posteriormente ser secados a 40 °C por 5 días bajo presión reducida. El isómero para- formó una sustancia gelatinosa la cual fue secada al aire por 10 días y posteriormente a 40 °C por 5 días bajo presión reducida. El espectro de infrarrojo de los complejos muestra una banda a 1555 cm⁻¹ la cual no está presente en las mezclas físicas. Esta banda a sido asignada a la vibración asimétrica del grupo COO- resultante de la sal formada entre polielectrolito y fármaco⁴. El contenido de propranolol en los complejos fue evaluado disolviendo los complejos en solución de fosfatos 0.5M, pH 7.4 y determinando la concentración de las soluciones por espectrofotometría UV a 288 nm. El contenido de propranolol en los complejos fue: para-, 53.79%, meta- 54.50%, y orto- 71.65%. Con el uso del peso fórmula de la unidad monomérica básica se estimó en 55.94% la cantidad máxima de propranolol que puede ser enlazado iónicamente. En el Simposium se presentarán resultados de la disolución de los complejos en medio gástrico e intestinal simulados.

Referencias

- 1.- Konar N., Kim Ch; *J. Contr. Rel.*, **57** (1999), 141-150.
- 2.- Rogel-Hernández, E., Licea-Claverie, A., Cornejo-Bravo, J.M., Arndt, K.F., *Desig. Monom. Polym.*, **4** (2001) 343-356.
- 3.- Licea-Claverie, A., Rogel-Hernández, E., López-Sánchez, J.A., Castillo-Arámbula, L.A., Cornejo-Bravo, J.M., Arndt, K.F., *Desig. Monom. Polym.*, submitted (2002).
- 4.- Lee H.K. Hajdu J., McGoff P; *J. Pharm. Sci.*, **80**(2) (1991), 178-180.