

# LIBERACIÓN DE KETOROLACO EN REDES DE PHBV/GEL/PAAC

H. E. De Alva Salazar\*, A. León Cornejo, A. M. Mendoza Martínez, J. G. Robledo Muñiz

División de Estudios de Posgrado e Investigación del Instituto Tecnológico de Cd. Madero. J. Rosas y J. Urueta s/n  
Col. Los Mangos, C.P. 89440, Cd. Madero Tamps. México. [hde\\_alva@hotmail.com](mailto:hde_alva@hotmail.com)

**Abstract:** Este trabajo pretende estudiar la liberación del ketorolaco (fármaco de la familia de los AINE-analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, no esteroides) en redes de ácido polihidroxibutírico-co-hidroxivalérico (PHBV)/Gel (gelatina)/PAAc (ácido poliacrílico). Existen diferentes estudios realizados sobre las clasificaciones de los sistemas de liberación controlada mediante su mecanismo, en este trabajo se estudia uno ellos: sistema controlado por difusión mediante la incorporación de una membrana de PHBV a las IPN's de PHBV/Gel/PAAc se puede controlar la liberación del fármaco de la red. Pudiendo determinar dicha liberación dependiendo el espesor de la membrana que es generada por un cambio en los tiempos de inmersión de la red en soluciones de PHBV/CHCl<sub>3</sub>.

## Introducción

Los sistemas poliméricos presentan la ventaja de ser capaces de mantener la concentración de fármaco así como de liberarla de una forma continua en un tiempo determinado. En la práctica existen factores que dan lugar a desviaciones importantes de este comportamiento. Esto puede ser controlado ajustando la geometría del material empleado, el espesor de la membrana de recubrimiento y la diferencia de concentración a través de ella y la estructura del polímero.

Los avances obtenidos en la liberación controlada de agentes bioactivos ha sido a gran escala, muchos de éstos sistemas emplean compuestos de homo y copolímeros biodegradables. El término biomaterial engloba todos los materiales introducidos en los tejidos corporales con propósitos terapéuticos específicos, de diagnóstico, o con propósitos preventivos. Estos materiales deben ser *biocompatibles*, lo que significa que no deben causar ninguna respuesta adversa significativa del medio fisiológico que dañe el biomaterial; tras la interacción con los tejidos y fluidos corporales, deben *biodegradarse* en componentes no tóxicos, tanto química como físicamente, o por una combinación de ambas. Otros términos intercambiables para la biodegradación son la *bioerosión* y la *bioabsorción*<sup>1</sup>.

Existen muchas desventajas asociadas al empleo de determinados fármacos. Éstos se distribuyen en el organismo según sus propiedades físicas, tales como la solubilidad, coeficiente de partición y carga. En consecuencia, los fármacos pueden alcanzar niveles que se encuentren fuera de su intervalo terapéutico, que sean inactivos, o que su acción sea indeseada o nociva, y por tanto, con efectos secundarios negativos. Actualmente existen dos métodos para mejorar la acción de los fármacos: 1. *Liberación controlada*, que trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo, y 2. *Liberación dirigida hacia lugares específicos*, que trata de asegurar que el fármaco es liberado en el lugar requerido, y al mismo tiempo mantiene el fármaco inactivo en cualquier otro lugar del organismo<sup>2</sup>.

Algunos sistemas avanzados de liberación controlada ofrecen un grado significativo de libertad en la elección del lugar de aplicación. Mientras que muchas formulaciones *tradicionales* deben ser inyectadas o ingeridas, los sistemas poliméricos de liberación controlada pueden ser localizados virtualmente en cualquier cavidad corporal, de modo que estos soportes de fármacos pueden situarse en el organismo en, o cerca de la zona enferma, pueden ser implantados, o pueden ser adheridos externamente a la piel, gracias a ello han aparecido nuevas rutas posibles de administración de fármacos. Se ha investigado la administración sistémica de medicamentos a través de las membranas nasales (ruta nasal), de las membranas mucosas de la boca (ruta oral), del ojo (ruta oftálmica), de la piel (ruta transdermal), entre otras.

La liberación transdermal es una forma convencional de liberar el medicamento de forma rápida, lo cual es fácilmente eliminable, pero la administración es imprecisa. La liberación transdermal, donde el sistema de liberación se adhiere externamente a la piel, es una de las rutas de administración de fármacos comercialmente más aceptadas <sup>3</sup>. Mediante estos sistemas es posible obtener efectos sistémicos, evitando el efecto de primer paso por el metabolismo hepático (una de las principales desventajas de los sistemas de liberación orales).

Aunque este tipo de sistemas presenta ventajas evidentes, posee ciertas limitaciones, algunas de ellas son las reacciones de irritación o sensibilización de la piel principalmente. Éstas pueden deberse al fármaco o al material empleado en la fabricación del dispositivo transdermal, algunos ensayos realizados en parches empleados para administración transdermal han revelado que algunas de estas reacciones de la piel son producidas por el dispositivo transdermal y no por los fármacos empleados <sup>4,5</sup>. Para evitar o minimizar los efectos adversos sobre la piel se requiere del uso de biopolímeros compatibles y no antigénicos <sup>6,7,8</sup>.

## **Sección experimental**

### **Materiales**

Gelatina de piel de cerdo de la marca Fluka y una solución 25% glutaraldehído (Glu) como agente entrecruzante de la misma; ácido (polihidroxibutírico-co-hidroxivalérico) (PHBV) con un 12% de ácido polihidroxivalérico; ácido acrílico para el cual se utilizan persulfato de amonio  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  y metabisulfito de sodio  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  como iniciadores y N',N' metilen bisacrilamida (Bam) como agente entrecruzante de dicho material; cloroformo, todos de la marca Aldrich; ketorolaco trometamina grado inyectable, obtenido del laboratorio I. S. Pharma.

### **Métodos**

#### **Preparación de la red PHBV/Gel/PAAc**

Se disuelve 0.4 g de gelatina en 4 ml de la solución de ácido acético, después se agrega 0.7619 ml de ácido acrílico, 0.1524 g de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  y 0.1830 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  para lograr la polimerización de éste. En un vaso de precipitado se adicionan 5 ml de  $\text{CHCl}_3$  y se le adicionan 0.8 g de PHBV, una vez homogénea esta solución es adicionada a la solución de Gel/PAAc. Por último se agrega  $5.4 \times 10^{-4}$  g de sustancia activa (ketorolaco), 0.5 ml de Glu y 0.1724 g de Bam para efectuar el entrecruzamiento de la gelatina y el ácido poliacrílico, respectivamente.

La mezcla de reacción se coloca en charolas de aluminio y es secada durante 24 horas a 37°C, obteniendo una red con 33/33/34 % peso de Gel/PAAc/PHBV respectivamente; después de esto se le aplica el recubrimiento a las redes, preparando una solución al 20% PHBV y sumergiendo las redes en ésta solución a 1, 5 y 10 minutos para propiciar membranas de recubrimiento con diferentes espesores.

### **Estudios de liberación *in vitro*.**

Una vez que se tiene formada la red se le adicionan 10 ml de una solución buffer con pH 7.5 ya que es el pH del sudor, pues se desea utilizar este sistema como posible liberador de fármaco mediante ruta transdermal. Posteriormente, se coloca en un baño ultrasónico de temperatura controlada a 37 °C con vibraciones de 60 ciclos/min para llevar a cabo la liberación del ketorolaco. Se toman alícuotas a las 2 hrs. y posteriormente cada 24 horas, las cuales serán analizadas mediante FTIR, para poder determinar los porcentajes de liberación.

### **Análisis cuantitativo de la liberación del ketorolaco mediante el Quant +.**

El Quant + es un software que se basa en la quimiometría, es decir, en una parte de la química analítica que se relaciona con alguna propiedad, que en este caso se refiere a las concentraciones de ketorolaco liberadas a ciertos tiempos.

Éste análisis consiste en introducir los espectros IR obtenidos durante los estudios de liberación *in vitro* y analizarlos mediante el software Quant +, que es una herramienta proporcionada por Perkin Elmer que nos ayuda a conocer las concentraciones referentes a cada uno de los espectros analizados y de esta manera se obtienen los porcentajes de liberación acumulativa de cada alícuota.

### **Resultados y discusión**

El empleo de sistemas de transporte de medicamentos con alta especificidad y actividad en el lugar de aplicación, sin efectos tóxicos, es un modelo ideal que está tratando de alcanzarse por medio de numerosas investigaciones.

Mediante la incorporación de una membrana de PHBV a las IPN's de PHBV/Gel/PAAc se puede controlar la liberación del fármaco de la red. Pudiendo determinar dicha liberación dependiendo el espesor de la membrana que es generado por un cambio en los tiempos de inmersión de la red en soluciones de PHBV/CHCl<sub>3</sub>.

Las IPN's recubiertas con la solución de PHBV generan membranas de 15, 20 y 25 % peso de espesor, las cuales presentan mayores tiempos de liberación en comparación con las que no lo están, ya que la incorporación de la membrana de PHBV obstaculiza la difusión del fármaco mientras que las muestras que no cuentan con recubrimiento su difusión se realiza de manera libre sin poder tener un control de ella.

Los porcentajes de liberación son directamente dependientes de los espesores de la membrana de recubrimiento, es por ello que la IPN sin recubrimiento de PHBV (0% peso) presenta una liberación de 83.6 % en tan solo 24 h, mientras que las IPN con 15 y 20 % peso de recubrimiento prolongan su tiempo su liberación hasta las 72 h alcanzando un 82 y 71 % de liberación respectivamente, ya que en ese tiempo es cuando alcanzan su máximo porcentaje de liberación y después de ahí su comportamiento es estable, es decir, que su porcentaje de liberación ya no incrementa. La IPN con un 25% de recubrimiento de PHBV es la que presenta el menor porcentaje de liberación en un tiempo mayor, lo cual nos indica que ésta IPN después de las 120 h liberará más del 69.7 % del ketorolaco presente en la red, ya que como se puede observar en la figura 1 su tendencia es a incrementar su porcentaje de liberación.

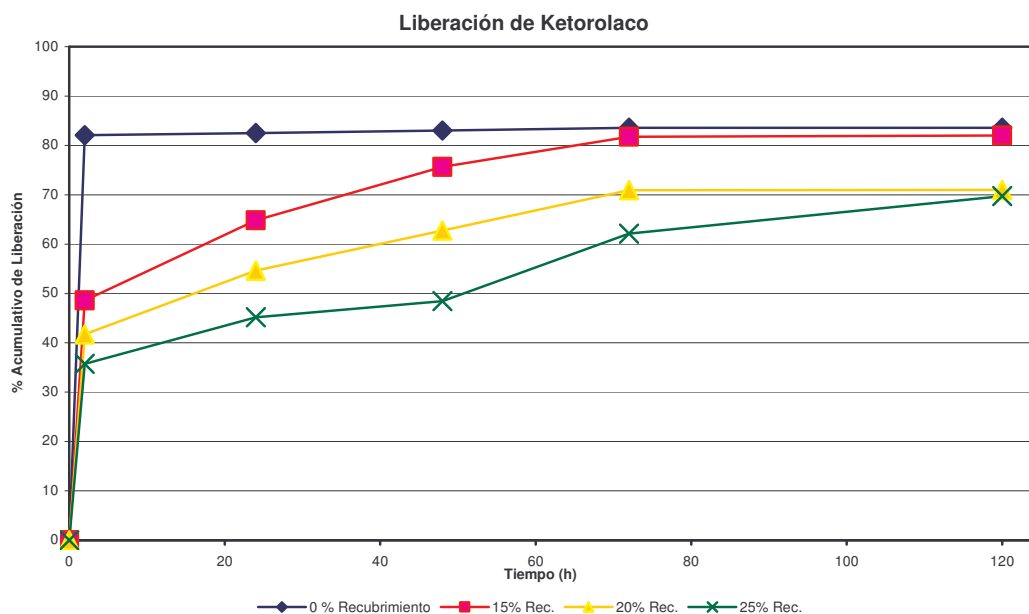


Figura 1. Comportamiento de las IPN's ante pruebas de liberación.

Los resultados obtenidos fueron analizados utilizando un diseño de experimentos mediante el software Minitab, obteniendo el siguiente modelo matemático:

$$\% \text{ Acumulativo de liberación} = 73.6 - 10.2 \% \text{ Recubrimiento} + 6.19 \text{ Tiempo (h)}$$

Esta ecuación es una representación algebraica de la regresión lineal y se utiliza para describir la relación entre la respuesta y las variables predictoras para simplificar posibles trabajos futuros. Sólo es necesario introducir los valores a cada una de las variables respetando los rangos de 0-25 para el % de recubrimiento y 2-120 para la variable de tiempo, ya que estos son los valores con los cuales se estableció el diseño de experimentos analizado.

## Conclusiones

La red que no cuenta con recubrimiento de PHBV muestra una liberación del ketorolaco que no es posible controlar, liberando todo el ketorolaco en 24 h, mientras que las redes que si tienen recubrimiento de PHBV alcanzan tiempos de liberación hasta de 120 h.

La elaboración de un sistema de liberación controlada de fármacos basado en Gel/PAAc/PHBV utilizando una membrana de recubrimiento de PHBV representa una posibilidad de controlar el dolor por un periodo largo de tiempo, lo cual podría ser utilizado como ayuda en el control de la velocidad de liberación de analgésicos.

La velocidad de liberación del fármaco será dependiente del espesor de la membrana de recubrimiento de PHBV. Es decir, que un aumento en el porcentaje de recubrimiento de PHBV se verá reflejado en un incremento en los tiempos de liberación del ketorolaco.

La incorporación de una membrana de PHBV como recubrimiento en las redes, favorece el control de la liberación, pudiendo prolongar los tiempos de ésta a más de 200% en comparación con las que no lo están.

Además, el hecho de utilizar principalmente materiales naturales y biodegradables para la elaboración de este sistema de liberación, presenta la ventaja de no contaminar el ambiente, una vez que haya sido desechado.

## Agradecimientos

A la División de Estudios de Posgrado e Investigación del Instituto Tecnológico de Ciudad Madero por el apoyo brindado para el desarrollo de esta investigación.

## Referencias

1. V. Sáez; E. Hernández; L. S. Angulo; I. Katime, *Revista Iberoamericana de Polímeros* 2004, 5(2), 87-101.
2. V. Sáez; E. Hernández; L. López, *Revista Iberoamericana de Polímeros* 2003, 4(2), 111-122.
3. D. Tachadori; R. Paduranga, *Biomaterials* 1995, 16, 145.
4. B. J. Vermeer, *J. Control Rel.* 1991, 15, 261.
5. E. J. McBurney; S. B. Noel; J. H. Collins, *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989, 20, 508.
6. B. D. Ratner; A. S. Hoffman, *Hydrogels for Medical and Related Applications*, J.D. Andrade, Ed. ACS Symposium Series 31, American Chemical Society, Washington. 1976.
7. R. Jeyanthi; K. P. Rao, *Biomaterials* 1990, 11, 238.
8. K. Smetana, *Biomaterials* 1993, 14, 1046.