

## Estudio cinético de hinchamiento-liberación de Ciclosporina en medios simulados mediante hidrogeles poliméricos

Cornejo Becerra J.<sup>(\*)</sup><sup>(a)</sup>, González Márquez E.R.<sup>(b)</sup>, Peregrina Lucano A.A.<sup>(b)</sup>, Mendizábal E.<sup>(a)</sup>, Rentería Urquiza M.<sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup> Departamento de Química, <sup>(b)</sup> Departamento de Farmacobiología, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Blvd. Marcelino García Barragán #1451, C.P. 44430. Guadalajara, Jal., México.

<sup>(\*)</sup> nekusochitl@hotmail.com

### 1. Resumen

Los hidrogeles capaces de experimentar modificaciones en su grado de hinchamiento cuando se producen pequeños cambios fisicoquímicos en su entorno, resultan de gran utilidad en el desarrollo de formas de dosificación capaces de dirigir fármacos hacia zonas concretas del organismo y de regular su concentración. En este trabajo se presentan los resultados de los estudios cinéticos de hinchamiento y de liberación de ciclosporina (medicamento inmunosupresor) mediante el empleo de un copolímero de ácido acrílico (AA) y ácido itacónico (AI). La N,N'-metilenbisacrilamida (NMBA) fue el agente entrecruzante y el dihidrocloruro de 2, 2'-azobis (2-amidinopropano) (V-50) el iniciador. Los geles fueron preparados mediante copolimerización radicalica. Todas las cinéticas se realizaron en un reactor encamisado, a una temperatura de 37 °C, del cuál se tomaron alícuotas de forma controlada para su posterior análisis por cromatografía líquida. El primer medio considerado para ambas cinéticas (hinchamiento y liberación), fue el compuesto por metanol-agua (MOH-agua), en segundo lugar se considero un medio ácido formado por agua ácido clorhídrico (agua-HCl) y por último, se empleo una disolución de citratos (agua-citratos). Las características de estos dos últimos medios vienen descritas en la USP 29, como los más adecuados para realizar pruebas de calidad de distintas formas farmacéuticas, y en este caso se consideraron en ausencia de enzimas siendo el pH la variable de control.

### 2. Introducción

En los últimos años la demanda de hidrogeles ha aumentado considerablemente debido a sus aplicaciones, sobre todo en el área de la biomedicina ya que han demostrado tener muy buenas características de biocompatibilidad con el organismo humano, a su alto contenido en agua, su consistencia blanda y elástica y su baja tensión interfacial <sup>[5]</sup>. En este trabajo se presenta el estudio de liberación de ciclosporina donde se utilizo la cromatografía líquida para seguir la liberación de la ciclosporina.

### 3. Condiciones experimentales

#### 3.1. Síntesis de los hidrogeles:

Los hidrogeles se prepararon por copolimerización radicalica del ácido itacónico (AI) y el ácido acrílico (AA), como agente entrecruzante se empleo la N, N' - metilenbisacrilamida

(BIS) o (NMBA), agua como disolvente y como iniciador el dihidrocloruro de 2, 2'- azobis(2-amidinopropano) (V-50) .

Los reactivos se pesaron en un tubo de ensayo y se disolvieron en el disolvente considerado, según el tipo de sistema a sintetizar. Esa mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante aproximadamente 20 minutos para eliminar el oxígeno del medio y a continuación se desgasifica durante otros 20 minutos. Mediante este proceso, se evita la presencia de burbujas en el producto final lo que influiría negativamente en las propiedades mecánicas del hidrogel. La temperatura de polimerización fue de 40 °C y las polimerizaciones duran aproximadamente de 24 a 48 horas <sup>[1 y 4]</sup>.

Los hidrogeles obtenidos se sacaron de los tubos, se cortaron en cilindros y se lavaron con metanol o agua destilada,. Se elimina de esta forma el monómero residual así como cualquier impureza hidrosoluble de la mezcla que no hubiese reaccionado <sup>[2]</sup>.

Los geles se cortaron en discos dejándolos secar durante una semana a temperatura ambiente y después varios días más en la estufa a 40°C, hasta alcanzar peso constante. Una vez secos, se lijaron por ambas caras para obtener superficies lisas, paralelas y uniformes. Las dimensiones de los discos resultantes son 8.5 mm de diámetro y 1.8 mm de espesor <sup>[1,3 y 4]</sup>.

### *3.2. Incorporación del fármaco en el hidrogel:*

Los estudios de hinchamiento se llevaron a cabo introduciendo las pastillas secas de polímero (xerogel), previamente pesadas, en el medio empleado. Este estuvo constituido por una disolución de 5 mg/ml del fármaco (ciclosporina) en una mezcla de metanol/agua 1:1 a una temperatura de 37°C.

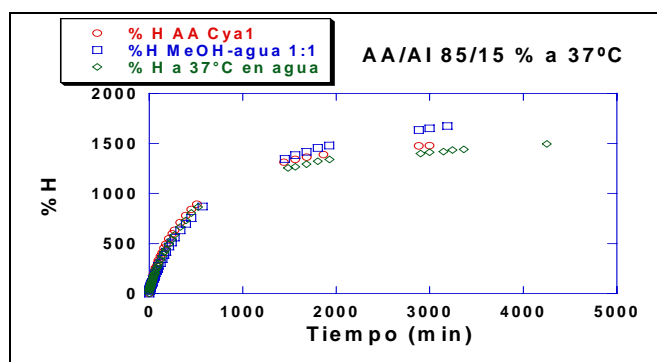
### *3.3. Estudios de liberación del fármaco:*

Las cinéticas de liberación del fármaco se llevaron a cabo a 37°C en mezclas metanol/agua 1:1 y en medios biológicos simulados, y se emplearon para ello, xerogeles cargados, previamente, con el medicamento. Los medios simulados fueron: una mezcla Agua:HCl con un pH de 1.2, Agua:Citratos con un pH 4.6 y Agua:Fosfatos con un pH 6.8, los cuales se usaron de forma continua uno tras otro durante periodos de tiempo definidos en la USP 29 <sup>[1 y 4]</sup>. El proceso de liberación se siguió, tomando a tiempos determinados, alícuotas de aproximadamente 30 µl de la disolución donde se encontraban inmersas las pastillas.

## **4. Resultados y discusiones**

### *4.1. Cinéticas de hinchamiento en disolución de Ciclosporina:*

El comportamiento observado en la cinética de hinchamiento en la disolución de Ciclosporina en MeOH/H<sub>2</sub>O, es similar al que se produce cuando se utiliza el medio MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 sin ciclosporina. La figura 1 nos muestra como se incrementa el contenido de la disolución (% H) en agua, en la mezcla MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 y en la disolución de ciclosporina (CyA), en función del tiempo, para los hidrogeles de AA/Al 85/15% con 1% de BIS, a temperatura de 37°C. En esta gráfica se puede observar que en la mezcla de MeOH/agua es donde obtenemos mayor contenido en líquido.



**Figura 1.** Representación del contenido en líquido, % H, en mezcla de MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 y en disolución de CyA, en función del tiempo, para los hidrogeles de AA/Al 85/15% con 1% de BIS, a una temperatura de 37°C

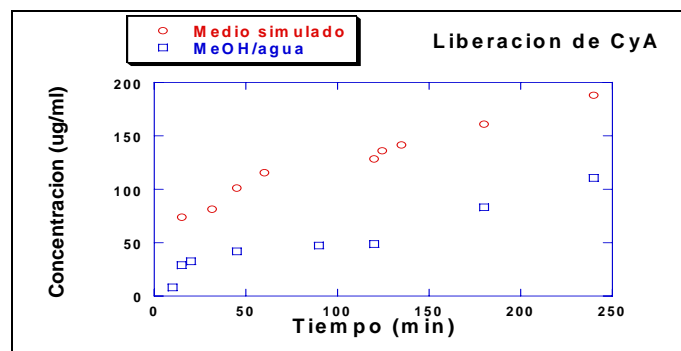
En la tabla (1) se muestra el grado de hinchamiento y la constante de velocidad a la cual se hinchan los hidrogeles. En ella podemos corroborar que en la mezcla de MeOH/agua, los hidrogeles absorben una mayor cantidad de líquido, como observamos en la figura 1.

**Tabla 1.** Valores de los parámetros de hinchamiento,  $W_{\infty}$  (%),  $H_{\infty}$  (%),  $K$  y el coeficiente de correlación, para los hidrogeles de AA/Al 85/15% con 1% de BIS, hinchados en agua, mezcla de MeOH/agua 1:1 y CyA a 37°C.

Sistema	$W_{\infty}$ (%)	$H_{\infty}$ (%)	$K$ (min <sup>-1</sup> )	r
Agua	93,80	1493.8	$5.19 \times 10^{-4}$	0,9999
MeOH/agua	94.29	1651.7	$4.31 \times 10^{-4}$	0.9999
CyA	93.65	1477.0	$3.47 \times 10^{-4}$	0,9987

#### 4.2. Estudios de liberación del fármaco:

En la liberación de CyA se utilizaron 2 medios: mezcla de MeOH/agua 1:1 y medio biológico simulado (Agua:HCl con pH de 1.2, Agua:Citratos con pH 4.6 y Agua:Fosfatos con pH 6.8). Para determinar la cantidad de ciclosporina disuelta en el medio acuoso se utilizó un cromatógrafo de líquidos de alta resolución con una fase móvil de acetonitrilo/agua 70:30 y una columna C18 de 5cm. de largo y 4.6 mm de diámetro, a una longitud de onda de 210nm.



**Figura 2.** Grafica de liberación de Cya en hidrogeles AA/Al 85/15%, en MeOH/agua 1:1 y en medio simulado, a 37°C.

En la figura 2 se muestra que en medio simulado tenemos una mayor concentración de CyA liberada,

## 5. Conclusiones

En las cinéticas de hinchamiento obtuvimos que en la mezcla de MeOH/agua 1:1, los hidrogeles tuvieron mayor capacidad de absorción. En el medio biológico simulado fue donde hubo una liberación más rápida de la ciclosporina.

## 6. Referencias

- [1]. Díez Peña Eva, *Tesis Doctoral*, Universidad Complutense de Madrid (2002)
- [2]. Katime, I., Novoa, R., Díaz de Apodaca, E., Mendizábal E., Puig, Journal, Polymer Testing, 18, 559 (1999)
- [3]. Rodríguez F. E., *Tesis Doctoral*, Universidad del País Vasco, (2002)
- [4]. Valderruten Posso Nora Elena, *Tesis Doctoral*, Universidad del País Vasco, (2000)