

Síntesis de nuevos materiales para el transporte y la liberación controlada de fármacos

Tesista: **Lopez Nicolás Alfredo, Área I.**

Director: **Avena Marcelo, Área I, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur.**

Codirector: **Luengo Carina, Área I, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur.**

El diseño de estrategias efectivas para la administración de fármacos se ha convertido en un tema importante en la industria farmacéutica, con el objetivo de mejorar la efectividad de los medicamentos, de minimizar sus efectos secundarios, aumentar la biodisponibilidad y la estabilidad del fármaco o incluso lograr una mejor localización de la acción farmacéutica¹. La investigación en este tema se está dirigiendo hacia la liberación controlada de fármacos, que ofrece numerosos beneficios, mediante la retención de la bioactividad de las drogas, la reducción de los efectos secundarios, la prolongación del tiempo de actividad farmacológica, balanceando las concentraciones del fármaco dentro de un rango deseado, ayudando así al paciente².

Los hidróxidos dobles laminares (HDL) son capaces de intercalar entre sus láminas a todo tipo de aniones, tanto inorgánicos como orgánicos, siendo de especial interés la intercalación de sustancias biológicamente activas, una propiedad que generó nuevas aplicaciones en medicina y farmacia. Estos sólidos se consideran una de las matrices inorgánicas más prometedoras para la distribución de drogas farmacéuticas, debido a su bajo costo, fácil síntesis, alta carga de drogas, gran estabilidad, buena biocompatibilidad, baja citotoxicidad, mayor protección de la droga a la luz, la humedad y la radiación ultravioleta, el aumento de la solubilidad de las drogas, la capacidad de personalización, es decir, el tamaño de partícula, la carga eléctrica, y el carácter hidrofóbico-hidrofílico³.

Desde el inicio de la tesis, se sintetizaron dos hidróxidos dobles laminares de Mg(II) y Al(III) intercalados con vancomicina (VAN). La síntesis de los complejos HDL-vancomicina se llevó a cabo mediante dos métodos: coprecipitación y reconstrucción⁴. El primer método se realizó a pH 9 con una relación Mg(II)/ Al(III) = 2:1. El método de reconstrucción se realizó partiendo de un HDL sintetizado por coprecipitación con una relación Mg(II)/ Al(III)= 2:1 y luego calcinado a 550°C. Este sólido fue luego puesto en contacto con una solución de VAN a pH 7 para obtener el HDL intercalado con el fármaco. En los dos métodos de síntesis se utilizó la misma cantidad del fármaco (640 mg VAN en 10 ml agua destilada). Los sólidos obtenidos se caracterizaron mediante difracción de rayos X (DRX), espectroscopia infrarroja (FTIR),

análisis elemental (C, H, N), análisis térmico (DSC) y se midió la movilidad electroforética de los mismos. Se midieron las concentraciones de Mg(II) y Al(III) por absorción atómica y la concentración de vancomicina por espectroscopia UV luego de la digestión completa del sólido. Se realizaron también mediciones de la cinética de disolución de los sólidos y de la liberación del fármaco en un reactor tipo "batch" entre pH 3 y 9. En los sólidos obtenidos por ambas técnicas de síntesis se observó una relación en la estructura de la hidrotalcita de Mg(II)/Al(III) ~ 3:1. Los ensayos de DRX revelaron los picos típicos de una hidrotalcita. Los análisis de DRX, IR y DSC confirmaron la intercalación de la vancomicina entre las láminas del HDL. Se observó mayor carga de la droga en el sólido obtenido por el método de reconstrucción. Las cinéticas de disolución de los sólidos y liberación del fármaco demostraron una liberación sostenida a través del tiempo, pero con variaciones de estos parámetros según el pH experimental. En la técnica de coprecipitación se observó una relación directamente proporcional entre la disolución del sólido y la liberación del antibiótico, mientras que en el sólido obtenido por la técnica de reconstrucción la liberación del fármaco no tuvo correlación directa con la disolución de la estructura del HDL.

También se sintetizó una muestra de HDL de magnesio y aluminio en proporción Mg(II)/ Al(III)= 2:1 pero con ciprofloxacina (CIP) como droga intercalada. Hasta ahora se han obtenido dos muestras de diferente concentración del antibiótico preparadas por el método de coprecipitación (la técnica utilizada fue la misma que para obtener HDL-vancomicina). Las mismas fueron caracterizadas por análisis elemental, DRX, DSC, IR, potencial zeta, SEM y TEM y se pudo corroborar que se logró con éxito el intercalado de la droga en el material. En este caso, todavía no se pueden sacar conclusiones sobre el mejor método de síntesis para obtener HDL-CIP debido a que quedan otros métodos para experimentar como son el método de reconstrucción e intercambio iónico.

1 B. Wang, T.J. Siahaan, R.A. Soltero (Eds.). 2005. Drug Delivery: Principles and Applications. Wiley & Sons, San Francisco.

2 R. Langer. New methods of drug delivery. Science 249 (1990) 1527-1533.

3 F.S. Al-Hazmia, A.A. Al-Ghamdia, G.W. Bealla, L.M. Bronsteina, W.E. Mahmouda, Colloid Surfaces A 485 (2015) 91-95.

4 He J., Wei M., Li B., Kang Y., Evans D. G., Duan X., Preparation of Layered Double Hydroxides, En: Layered Double Hydroxides (Mingos D. M. P.), Vol. 119, Springer, Berlin, 89-119, 2006.