

# Matrices Poliméricas para Liberación Controlada de Sustancias Activas

Claudia Ishizawa y Javier Nakamatsu\*

\*Departamento de Ciencias, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima 32, Perú

## INTRODUCCIÓN

La liberación controlada de sustancias activas se basa en la idea de proveer la cantidad óptima del agente activo, en el momento preciso y en el lugar adecuado<sup>1</sup>. El concepto surgió de la necesidad de administrar una sustancia de forma continua durante cierto periodo de tiempo para obtener el efecto buscado.

La Figura 1 ilustra la diferencia entre un tratamiento a base de un sistema de liberación controlada y un tratamiento que utiliza dosis administradas por inyección cada 6 horas.

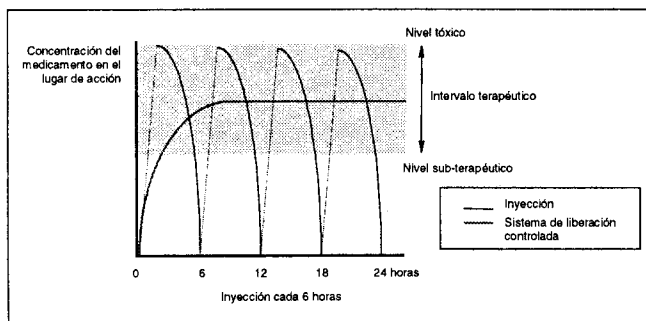


Figura 1. Niveles de concentración de un medicamento administrados por: (i) inyección; (ii) sistema de liberación controlada

En el sistema convencional (inyección), podemos observar una gran variación en los niveles de concentración del medicamento. Después de cada aplicación, los valores oscilan desde casi el límite tóxico hasta llegar a niveles sub-terapéuticos al final del periodo de 6 horas, donde el medicamento no producirá más efectos. En cambio, en el sistema de liberación controlada la concentración del medicamento se mantiene en el intervalo terapéutico por más tiempo y después de una sola aplicación.

Por ejemplo, la liberación de un medicamento puede ser diseñada para controlar su acción: en función del tiempo (control temporal) o en función del lugar acción (control de distribución o local). En el control temporal, los sistemas buscan liberar el medicamento durante un tiempo definido (esto es ventajoso para sustancias que son rápidamente metabolizadas o eliminadas por el organismo). Por otro lado, el control de distribución busca liberar el medicamento cuando el dispositivo se encuentra en el lugar apropiado (target site) del organismo. Este tipo de sistemas tiene la ventaja de evitar la distribución del medicamento donde no es necesario (disminuyendo su toxicidad en ciertos órganos) y aumentar su eficacia pues permite su disponibilidad donde es requerido<sup>2</sup>.

Los primeros sistemas de liberación controlada fueron desarrollados para las industrias farmacéutica y agrícola. En el sector farmacéutico, los sistemas lograban una liberación continua del principio activo al mezclarlo con ceras o parafinas, utilizando sustancias porosas o recubriendo las tabletas de materiales insolubles<sup>3</sup>. Todos estos métodos se mostraron efectivos en retardar la liberación del medicamento siendo su inconveniente la baja reproducibilidad de resultados debido a su sensibilidad ante condiciones externas. En la agricultura, los primeros fertilizantes de acción prolongada utilizaban sustancias activadas por acción microbiana, materiales de baja solubilidad en medio acuoso o complejos entre la sustancia activa y una resina polimérica. Sin embargo, en todos estos sistemas la velocidad de liberación era fácilmente modificada al ser expuesta a condiciones ambientales tales como la lluvia o la humedad.

Si bien el concepto de liberación controlada puede ser presentado de una forma simple y sencilla, diseñar dispositivos, formulaciones o sistemas que logren reproducir el comportamiento buscado puede resultar extremadamente complicado. En los últimos años, los avances en la ciencia de polímeros y de materiales han aportado herramientas clave

para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación controlada. En muchos casos, el mecanismo y la velocidad de liberación de una sustancia activa a través de una matriz polimérica pueden ser controlados únicamente por las propiedades del material, siendo casi independiente de los factores externos.

### Ventajas

Las principales ventajas que aporta el uso de sistemas de liberación controlada en la dosificación de sustancias activas incluyen<sup>4</sup>:

- concentración uniforme y/o prolongada del nivel de la sustancia activa, reduciendo el riesgo de una sobredosis o una dosis insuficiente,
- optimización del uso de la sustancia activa,
- localización del principio activo mediante el uso de dispositivos, limitando efectos secundarios y daños laterales,
- reducción de la frecuencia de administración.

### Matrices poliméricas

Los polímeros han encontrado vasta aplicación en el desarrollo y creación de nuevos sistemas de liberación controlada debido a sus propiedades físicas y estructurales. Las principales ventajas de utilizar matrices poliméricas son la facilidad con la que éstas pueden ser preparadas o mezcladas a fin de producir un material con la solubilidad, dureza, permeabilidad, porosidad y cristalinidad adecuadas, y la facilidad con la que pueden ser moldeadas y adaptadas a un diseño determinado.

Uno de los parámetros más importantes en la selección de un polímero es su coeficiente de difusión. Para que una sustancia activa pueda ser liberada de una matriz, es necesario que ésta pueda difundirse a través de ella; para ello, las cadenas del polímero que conforman el dispositivo deberán moverse cooperativamente para permitir el transporte de la sustancia. Por lo general, mientras mayor es el coeficiente de difusión menores son las fuerzas intermoleculares, la masa molecular, la cristalinidad y el grado de reticulación del polímero. Sin embargo, la difusividad puede ser ajustada mediante aditivos como plastificantes y solventes que provocan el aumento de la movilidad de las cadenas o agentes de relleno que reducen la movilidad.

Los polímeros utilizados en liberación controlada pueden clasificarse según sus propiedades químicas en polímeros solubles en agua, polímeros biodegradables y polímeros no biodegradables (como muestra la Tabla 1).

Tabla 1. Polímeros utilizados en sistemas de liberación controlada

Polímeros solubles en agua	
Poli(etilenglicol)	Dextrano
Poli(alcohol vinílico)	Alginato de sodio
Poli(acrilamida)	Poli(ácido acrílico)
Hidroxipropil celulosa	Gelatina
Carboximetil celulosa	Almidón
Polímeros biodegradables	
Copolímeros de anhídrido maleico	Poli(orto-ésteres)
Gelatina-formaldehído	Polihidroxibutirato
Poli(ácido láctico)	Polihidroxivalerato
Poli(ácido glicólico)	Policaprolactona
Polímeros nobiodegradables	
Siliconas	Acetato de celulosa
Poli(etileno)	Poli(isobutileno)
Poliuretano	Poli(etileno-co-acetato de vinilo)
Poli(metacrilato de metilo)	Poli(metacrilato de etilo)

Los polímeros solubles en agua son utilizados cuando se requiere un control de corto plazo, que puede variar de unas horas a un máximo de unos pocos días. En estos casos, la liberación es controlada por la velocidad de disolución del polímero. Dependiendo del tipo de polímero se pueden obtener formulaciones con comportamientos diferentes<sup>5</sup>.

Por otro lado, los polímeros biodegradables requieren de una reacción química, *i.e.*, hidrólisis, para disolverse o desintegrarse y liberar la sustancia activa. La velocidad de liberación dependerá de la cantidad y tipo de enlaces lábiles y su accesibilidad. En cambio, los polímeros nobiodegradables son básicamente inertes a su entorno y encuentran aplicación en la liberación muy prolongada de sustancias activas. En este caso, la velocidad de liberación es controlada por mecanismos de difusión.

### MECANISMOS DE LIBERACIÓN A PARTIR DE UNA MATRIZ<sup>5</sup>

El mecanismo de liberación de una sustancia a partir de un dispositivo depende de una serie de factores y procesos. En la mayoría de casos, uno de los siguientes puede ser identificado como el predominante (Tabla 2):

Tabla 2. Principales mecanismos de liberación a partir de una matriz polimérica.

Tipo de sistema	Mecanismo de liberación
<i>Control por difusión</i>	
• Dispositivos de reserva	Difusión a través de una membrana
• Sistemas monolíticos	Difusión a través de una masa de polímero
<i>Control por contacto con un solvente</i>	
• Por hinchamiento	Absorción del solvente y relajación de cadenas
<i>Control químico</i>	
• Por erosión	Degradación física y/o química de la matriz
• Rompimiento de enlaces	Hidrólisis de enlace polímero-agente activo

Antes de detallar los distintos mecanismos de liberación a partir de una matriz polimérica, una breve introducción de algunas de las ecuaciones de transporte. El ejemplo más sencillo de liberación de un agente activo atrapado en una matriz polimérica es el encapsulamiento. En este sistema, una membrana polimérica envuelve al agente activo. Se entiende por una membrana a una interfase que separa dos medios y restringe el transporte de especies entre ambos.

En 1855, Fick logró cuantificar la difusión de sustancias a través de una membrana (permeante); esta simple relación se conoce como Primera Ley de Fick:

$$J = -D \frac{dC}{dx}$$

donde  $J$  es el flujo del permeante en  $\text{g}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ ,  $dC/dx$  es el gradiente de concentración del permeante en la membrana y  $D$  es el coeficiente de difusión (que es una medida de la movilidad de las moléculas individuales de la sustancia en la membrana). El signo negativo indica que la dirección de flujo es contra el gradiente de concentración; se asume que la sustancia en ambos lados de la membrana se encuentra en equilibrio con su respectiva superficie de la membrana. Así, la concentración de la sustancia en la solución,  $C$ , está relacionada con la concentración en el interior de la membrana  $C_m$  (en la región inmediatamente en contacto con la solución), por:

$$C_{m(0)} = K C_{(0)} \quad \text{y} \quad C_{m(l)} = K C_{(l)}$$

donde  $0$  representa uno de los lados de la membrana y  $l$  el otro (por lo que  $l$  corresponde al espesor de la membrana).  $K$  es el coeficiente de distribución y, por lo general, se asume que  $K$  y  $D$  son constantes.

De estas expresiones se puede encontrar la siguiente relación:

$$J = \frac{D K \Delta C}{l}$$

donde  $\Delta C$  es la diferencia de concentraciones entre ambos lados de la membrana. Por lo tanto, el flujo de una sustancia a través de una membrana depende de tres términos, el coeficiente de difusión,  $D$ , que depende de la movilidad de cada una de las moléculas del permeante, que a su vez está determinada por el tamaño y naturaleza de las sustancias, así como por el medio en el cual ocurre la difusión (membrana). El segundo término,  $\Delta C_m$  ( $K \Delta C$ ), refleja el número de moléculas permeantes en movimiento en el interior de la membrana; un aumento en el número de moléculas hace que el flujo se incremente. El término  $l$  es la distancia que cada una de las moléculas debe recorrer para atravesar la membrana; una membrana gruesa implica un menor flujo.

### 1. Sistemas de control por difusión

En estos sistemas, la sustancia es liberada del dispositivo por permeación desde su interior hacia el medio externo. La velocidad de difusión de la sustancia a través del sistema determina su velocidad de liberación.

#### 1.1 Dispositivos de reserva

Estos son los dispositivos más sencillos de los sistemas de control por difusión. Consisten en una membrana inerte que rodea a la sustancia que será liberada, la sustancia se difunde a través de la membrana con una velocidad finita y definida.

Estos sistemas tienen la ventaja de proporcionar una velocidad de liberación constante a durante gran parte de la vida útil del dispositivo. Además, el dispositivo puede contener una mayor cantidad de sustancia activa, lo cual economiza material, reduciendo los costos de producción; se puede utilizar para liberar sustancias de baja actividad.

Por lo general, los dispositivos de reserva son más costosos debido a que requieren un mejor control sobre el espesor y el área de la membrana, pues la velocidad de liberación depende en gran medida de estos factores, así como de la permeabilidad del agente activo a través del polímero. Cualquier defecto en la membrana puede producir la liberación masiva de la sustancia activa lo que puede conllevar consecuencias catastróficas.

Existen dos categorías de dispositivos de este tipo:

a) Cuando el reservorio interno contiene una solución saturada del agente activo el equilibrio que se establece en la interfase de la membrana hace que el gradiente de concentración ( $\Delta C$ ) sea constante y, por lo tanto, la liberación tiene orden cero. Por lo general, estos dispositivos contienen la solución saturada y un exceso de agente activo en estado sólido para mantener la saturación por un mayor tiempo. Las formas más comunes de estos dispositivos son: esférica, cilíndrica o laminar (tipo sandwich). Cada uno de estos ofrece un perfil de liberación diferente (Figura 2), donde  $M_t$  es la masa del agente activo liberado al tiempo  $t$  ( $dM_t/dt$  es velocidad de liberación al tiempo  $t$ );  $K$  es el coeficiente de distribución;  $D$  el coeficiente de difusión;  $C_s$  es la solubilidad del agente activo en el solvente (concentración de saturación);  $A$  es el área superficial total del dispositivo (despreciando los efectos en los bordes);  $l$  es el espesor de las láminas (en el dispositivo laminar) y la altura del cilindro;  $r_o$  y  $r_i$  son los radios externos e internos (definen las paredes del cilindro y de la esfera hueca).

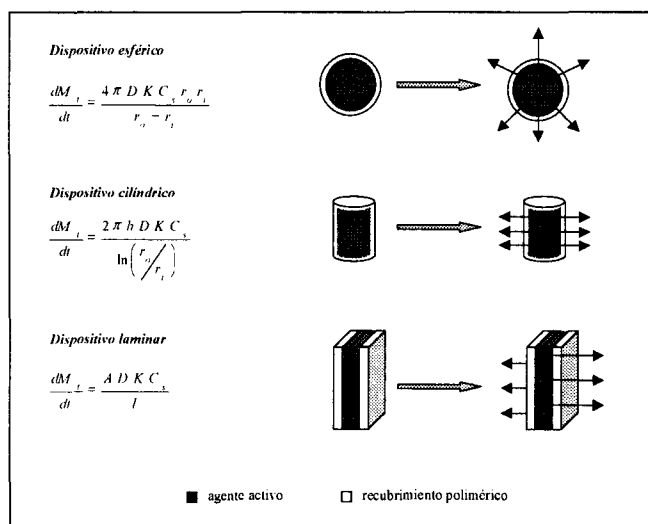


Figura 2. Dispositivos de reserva: esférico, cilíndrico y laminar

b) Si la solución al interior del dispositivo no está saturada, su concentración va disminuyendo conforme transcurre el tiempo y ésta decae exponencialmente (primer orden). Algunos dispositivos que contienen soluciones saturadas pueden producir una liberación de primer orden debido a que el solvente externo (generalmente agua) ingresa al dispositivo y disuelve el exceso de sustancia activa alterando el equilibrio. En este caso, la liberación se lleva a cabo según:

donde  $M_0$  es la masa inicial del agente activo,  $V$  es el volumen inicial conteniendo al agente activo.

### 1.2 Sistemas Monolíticos

En estos dispositivos, el agente activo se encuentra uniformemente distribuido en toda la matriz polimérica (Figura 3). La velocidad de liberación está determinada por la carga o concentración del agente disperso, la naturaleza de los componentes y la geometría del dispositivo.

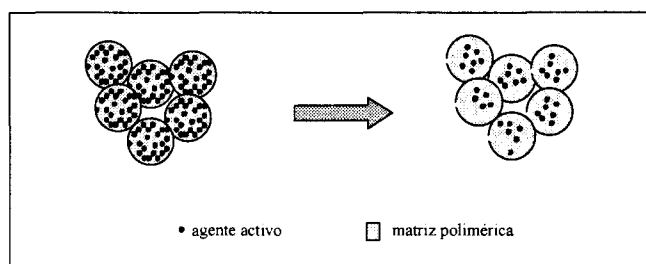


Figura 3. Sistema monolítico

En estos dispositivos, las fallas o defectos no afectan significativamente la cantidad o velocidad de liberación del agente activo como en el caso de los dispositivos de reserva. Además, estos dispositivos son más fáciles de preparar lo cual se traduce en menores costos de producción. Sin embargo, se caracterizan por una disminución constante de la velocidad de la liberación de la sustancia activa.

Existen dos tipos principales de dispositivos monolíticos:

a) Soluciones monolíticas: en las cuales el agente activo, que es generalmente un líquido, se encuentra disuelto en el polímero. Algunos polímeros pueden disolver hasta un 20% de estos líquidos. Estos dispositivos se pueden preparar introduciendo la matriz polimérica en el agente activo puro (o en una solución saturada de éste) y dejar que absorba hasta alcanzar el equilibrio. En dispositivos laminares, la liberación se lleva a cabo según:

$$\frac{dM_t}{dt} = 2M_0 \left( \frac{D}{\pi l^2 t} \right)^{1/2} \quad \text{al inicio (cuando } M_t / M_0 \leq 0,4)$$

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{8DM_0}{l^2} \exp\left(-\frac{\pi^2 Dt}{l^2}\right) \quad \text{al final (cuando } M_t / M_0 > 0,6)$$

Para dispositivos cilíndricos:

$$\frac{dM_t / M_0}{dt} = 2 \left( \frac{D}{r^2 \pi t} \right)^{1/2} - \frac{D}{r^2} \quad \text{al inicio (cuando } M_t / M_0 \leq 0,4)$$

$$\frac{dM_t / M_0}{dt} = \frac{4D}{r^2} \exp \left[ -\frac{(2,405)^2 D t}{r^2} \right] \quad \text{al final (cuando } M_t / M_0 > 0,6)$$

Para dispositivos esféricos:

$$\frac{dM_t / M_0}{dt} = 3 \left( \frac{D}{r^2 \pi t} \right)^{1/2} - \frac{3D}{r^2} \quad \text{al inicio (cuando } M_t / M_0 \leq 0,4)$$

$$\frac{dM_t / M_0}{dt} = \frac{6D}{r^2} \exp \left( -\frac{\pi^2 D t}{r^2} \right) \quad \text{al final (cuando } M_t / M_0 > 0,6)$$

- b) Dispersiones monolíticas: cuando el agente activo no es muy soluble en el polímero y se encuentra mayormente como una dispersión de partículas pequeñas en la matriz polimérica. Dependiendo de la cantidad de agente activo incorporado dentro de la matriz polimérica, el mecanismo de la liberación puede variar significativamente. Para pequeñas cantidades (menores al 5%), la liberación del agente activo implica su disolución en la matriz polimérica y su difusión hacia el exterior. Si el agente activo se encuentra entre 5 y 10%, el mecanismo se complica pues las partículas cercanas a la superficie del dispositivo son las que desaparecen primero dejando cavidades que se constituyen en caminos por los cuales el agente activo del interior de la matriz puede liberarse más rápidamente. A estos niveles de carga de agente activo, las cavidades dejadas por las partículas que se disuelven no están conectados unos a otros como sí ocurre cuando se tiene más de 10% de agente activo. Ahora, las cavidades están interconectadas y forman canales continuos por los que se difunde el agente activo desde el interior del dispositivo. La liberación de las dispersiones monolíticas pueden ser representadas por la teoría de percolación.

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A}{2} \left( \frac{DC_{s(m)} [2C_0 - C_{s(m)}]}{t} \right)^{1/2} \quad \text{para un dispositivo la min ar}$$

$$\frac{dM_t / M_0}{dt} = -\frac{4DC_{s(m)}}{r_0^2 C_0 \ln(1 - M_t / M_0)} \quad \text{para un dispositivo cilíndrico}$$

$$\frac{dM_t / M_0}{dt} = \frac{3DC_{s(m)}}{r_0^2 C_0} \left[ \frac{(1 - M_t / M_0)^{3/2}}{1 - (1 - M_t / M_0)^{3/2}} \right] \quad \text{para un dispositivo esférico}$$

donde  $C_0$  es la concentración total del agente activo (disuelto y disperso);  $C_{s(m)}$  es la solubilidad del agente en la matriz polimérica.

## 2. Sistemas de control por contacto con solvente

Los dispositivos tratados anteriormente son sistemas en los que el agente activo se difunde a través de una membrana o de una matriz polimérica, retardando y regulando su liberación. Los modelos matemáticos que describen la velocidad de la liberación en estos casos, asumen que el polímero no sufre cambios. Sin embargo, ese no es siempre el caso, en algunos dispositivos, debido a sus propiedades, el polímero absorbe parte del solvente (agua en el caso de los hidrogeles) del entorno y se hincha, lo cual afecta su forma, volumen y cinética de la liberación.

Por ejemplo, considérese un hidrogel en el que se ha dispersado un agente activo soluble en agua. El coeficiente de difusión del compuesto en el gel seco será muy bajo, pero conforme el gel absorba agua y se hinche, la sustancia activa se disolverá y podrá difundirse a través de la matriz (Figura 4).

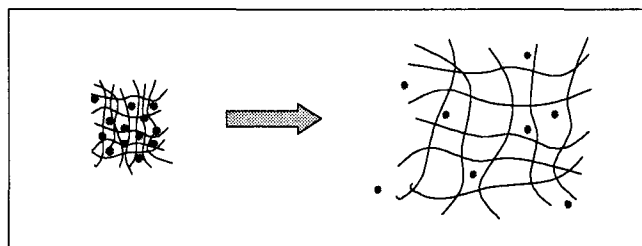


Figura 4. Liberación por hinchamiento de un hidrogel

En estos casos, la velocidad de la liberación es, pues, afectada también por la velocidad con que el polímero absorbe el agua del entorno y por la difusión misma del agente activo.

En algunos sistemas la absorción del solvente obedece la Ley de Fick, pero en otros, el proceso es más complicado e involucra además el hinchamiento del polímero y la relajación de sus cadenas. Se pueden identificar hasta tres zonas, en la primera, cercana a la superficie del solvente, la matriz se encuentra totalmente hinchada y las cadenas del polímero están relajadas. Le sigue a esta zona una más delgada en la que la matriz está hinchada en gran medida y las cadenas del polímero se están hidratando y relajando lentamente. En la última zona, la más interna, la matriz aún

no se hincha y permanece deshidratada, las cadenas del polímero no se mueven (Figura 5).

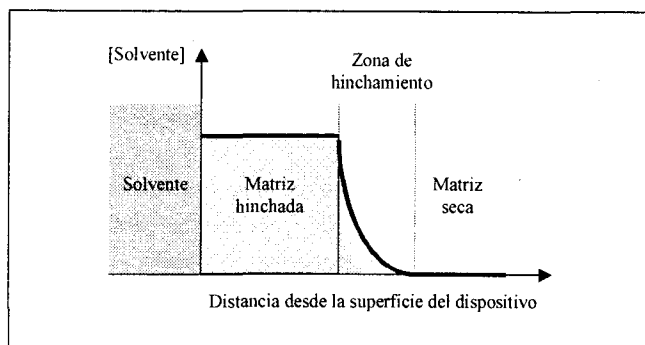


Figura 5. Proceso de hinchamiento de la matriz

Cuando la velocidad de relajación de las cadenas del polímero es la etapa más lenta en el proceso de absorción del solvente, se trata de un Caso II de difusión. En este caso, la zona de hinchamiento se mueve hacia el interior a una velocidad uniforme y la absorción del solvente aumenta en forma directamente proporcional al tiempo de la siguiente manera:

$$M_s = k t^n$$

Para una Difusión Fickeana normal,  $n = 0,5$ ; para el Caso II de difusión,  $n = 1,0$ . La región en la cual  $0,5 < n < 1,0$  se denomina difusión anómala y consiste en una mezcla de Difusión Fickeana y del Caso II.

### 3. Sistemas de control químico

#### 3.1 Por erosión de la matriz

Puede darse el caso de que la matriz polimérica (se hinche o no) se disuelva o sea erosionada en el medio; esto puede ocurrir por acción de reactivos químicos, pH, o microorganismos. En este caso, la velocidad de liberación del agente activo será controlada por: su difusión a través de la matriz, por la disolución, erosión química o biológica del polímero o por una combinación de estos mecanismos (Figura 6).

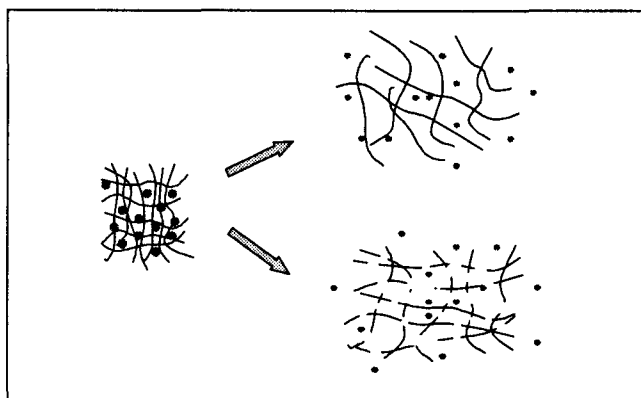


Figura 6. Liberación por disolución y degradación de la matriz

La liberación por erosión de la matriz depende del área superficial del dispositivo y, por lo general, se puede representar por:

$$\frac{dM_l}{dt} = k_e C_0 A$$

donde  $k_e$  es la constante de velocidad con que se erosiona el polímero,  $A$  es el área superficial expuesta al medio y  $C_0$  es la concentración inicial del agente activo en el dispositivo.

#### 3.2 Rompimiento de enlace

También puede darse el caso que el agente activo se encuentre unido químicamente a la matriz polimérica; ya sea por interacción iónica o enlace covalente. En el primer caso, el compuesto activo, que posee una carga (positiva o negativa), es combinada con una matriz polimérica de carga opuesta (como una resina de intercambio iónico). La introducción del agente activo a la matriz se puede realizar por elución de una solución concentrada del agente activo en una columna empacada con la matriz hasta que se alcance el equilibrio (proceso continuo). Otra forma de incorporar el agente activo es introduciendo la matriz en una solución concentrada del agente activo hasta alcanzar el equilibrio (proceso batch).

Por otro lado, el agente activo puede estar unido covalentemente a la matriz polimérica, en este caso, la liberación es generalmente lenta y se produce gradualmente conforme se rompe el enlace polímero-agente activo ya sea por hidrólisis o una reacción enzimática (Figura 7). Así, la velocidad de la liberación depende en gran medida de las características químicas del enlace químico, las condiciones del medio (pH, temperatura), microorganismos, etc.

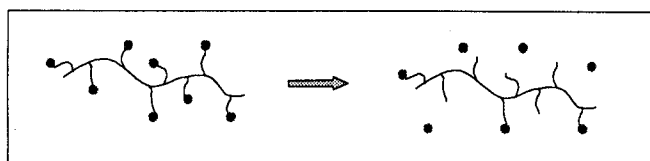


Figura 7. Liberación por rompimiento de enlace matriz-sustancia activa

## APLICACIONES

A continuación, se presentan aplicaciones de la utilización de matrices poliméricas para liberación controlada de medicamentos y agroquímicos.

### Liberación controlada de medicamentos

De todos los sectores en los que la liberación controlada encuentra aplicación, el área farmacéutica es quizás la que presenta mayores desafíos y, a la vez, desarrollo. Esto se debe a que en muchos casos, lograr mantener a un nivel constante la concentración de un medicamento durante un tratamiento, puede ser un elemento vital para conseguir la cura de una enfermedad. Pero a la vez, satisfacer los requisitos especiales de seguridad en la administración de un medicamento (*i.e.*, dosis, velocidad de liberación, biodisponibilidad, reproducibilidad) conlleva, por lo general, al desarrollo de nuevos materiales y dispositivos.

A diferencia de otras industrias, existe una serie de factores particulares que deben ser tomados en cuenta en el momento de decidir el tipo de sistema de liberación controlada que se debe desarrollar para un medicamento. Por ejemplo, si se desea administrar un medicamento por vía oral, se debe considerar la fisiología del sistema digestivo, las propiedades fisicoquímicas del medicamento, la forma del dispositivo, el mecanismo de liberación, los factores específicos de la enfermedad y las propiedades biológicas del medicamento. Por otro lado, dependiendo de la vía de administración empleada (oral, dérmica, intravenosa), se pueden diseñar diferentes presentaciones (cápsulas, tabletas, jarabes, suspensiones, ungüentos, lociones). En la Figura 8 se muestra un esquema simplificado de la ruta que debe recorrer un medicamento administrado por vía oral antes de llegar al lugar de acción.

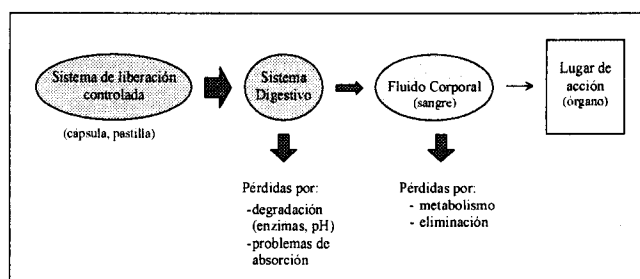


Figura 8. Esquema de la ruta de un medicamento administrado por vía oral

Las sustancias activas consideradas como candidatos interesantes para el desarrollo de un sistema de liberación controlada son aquellas utilizadas en el tratamiento de enfermedades crónicas, las que requieren administración frecuente, las que son tóxicas a concentraciones elevadas, las que son inestables y citotóxicas, las que son de eliminación rápida, las que son fácilmente degradables y las que requieren aplicación tópica<sup>6</sup>.

Cuando un medicamento es administrado por vía oral, su acción puede prolongarse modificando la velocidad de liberación o extendiendo el tiempo de residencia en el tracto gastrointestinal<sup>7</sup>. En el primer caso, se pueden utilizar recubrimientos y matrices poliméricas con el fin de modificar la difusividad, permeabilidad o solubilidad de la sustancia activa. Mientras que en el segundo, son las propiedades específicas del polímero utilizado en la construcción del dispositivo, como la bioadhesión o la capacidad de absorción de solvente, las que pueden producir un aumento en el tránsito gastrointestinal<sup>8,9</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente, uno de los métodos más sencillos para recubrir tabletas, pastillas o gránulos de un medicamento es utilizando una solución de polímero. El polímero forma una película que actúa como barrera protectora, retardando la liberación en función de su solubilidad o erosión, o como membrana de control regulando la difusión del medicamento hacia el exterior. La velocidad de liberación puede ajustarse también según el número de capas aplicadas, del espesor y de las propiedades del material utilizado (solubilidad, sensibilidad a cambios de temperatura, pH, a bacterias, enzimas)<sup>10</sup>. Para obtener una liberación continua o prolongada, se puede introducir en una cápsula una mezcla de gránulos recubiertos de materiales cuya activación dependa del tiempo o del pH de la zona del sistema gástrico en el que se encuentre, como por ejemplo Spansule® (de SmithKline Beecham) mostrado en la Figura 9.

Sin embargo, cuando la sustancia activa es muy soluble en el medio de liberación, los recubrimientos suelen producir resultados erráticos. En estos casos, se puede obtener un mejor control dispersando el medicamento al interior de una matriz polimérica. De esta manera, la liberación es controlada principalmente por las propiedades de la matriz, como la porosidad, la hidrofiliicidad/hidrofobicidad, la velocidad de absorción de solvente, la capacidad de hinchamiento y la velocidad de erosión<sup>11</sup>. Un tipo de dispositivo de liberación controlada que combina los conceptos de matriz y recubrimiento es Geomatrix<sup>®</sup>, una tableta formada por capas de diferentes materiales (Figura 9). En el centro, se encuentra un comprimido de la sustancia activa dispersa en una matriz hidrofílica, el cual puede ser recubierto por una o varias capas de polímero en forma de películas o de material comprimido.

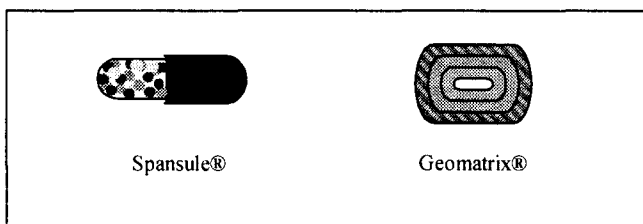


Figura 9. Representación de una cápsula Spansule<sup>®</sup> y una tableta Geomatrix<sup>®</sup>

La velocidad de liberación de un medicamento también puede ser controlada por factores como el pH o la concentración de iones en el medio. Estos sistemas se pueden preparar utilizando como matriz resinas de intercambio iónico. El concepto es el mismo que el de un sistema de intercambio iónico, al hacer pasar a través de la columna una solución del medicamento, el empaque retiene la sustancia formando un complejo sustancia-resina. La resina libera el medicamento cuando las condiciones de «lavado» son las adecuadas (pH, tipo y concentración de electrolito). Dos ejemplos de sistemas de liberación controlada administrados por vía oral que utilizan resinas de intercambio iónico son: Nicorette<sup>®</sup>, goma de mascar utilizada contra el tabaquismo que contiene nicotina absorbida en una resina carboxílica<sup>12</sup> y Delsym<sup>®</sup>, una suspensión contra la tos con una duración de 12h.

Por regla general, la mayoría de pacientes prefiere recibir el medicamento a través de la vía oral, por ser una ruta de fácil administración, menos dolorosa, traumática e invasora. Pero, esta vía tiene sólo aplicación limitada en el tratamiento de enfermedades crónicas debido a que el tránsito en el tracto digestivo puede extenderse hasta por 24 horas. Una ruta

alternativa de gran interés es la vía dérmica, para la cual en los últimos años se han desarrollado sistemas de liberación controlada comúnmente llamados «parches», por tratarse, en general, de dispositivos que se adhieren a la piel. Estos dispositivos contienen un sistema de reserva que libera el medicamento a través de una membrana encargada de controlar la difusión de la sustancia hacia la piel (Figura 10).

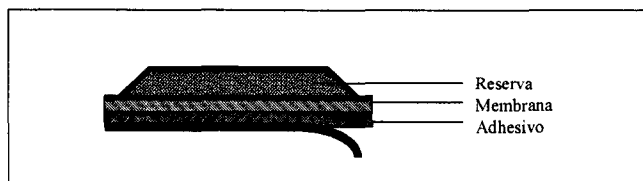


Figura 10. Esquema de un dispositivo de reserva para la administración de un medicamento por vía dérmica

Entre las ventajas atribuidas a la vía dérmica podemos destacar la producción de un efecto constante y prolongado, la facilidad para reemplazar un dispositivo y evitar utilizar el sistema digestivo y sus mecanismos de degradación y eliminación. La principal limitación de esta ruta es la barrera natural de protección que representa la piel. En la Tabla 3, se presentan algunos valores de velocidad de penetración a través de la piel.

Tabla 3. Velocidades de penetración de varios medicamentos a través de la piel.

Medicamento	Velocidad de penetración a 30°C (µg/cm <sup>2</sup> h)
Efedrina	250 - 400
Nitroglicerina	10 - 25
Anfetamina	1,0 - 2,0
Hidrocortisona	0,2 - 0,4
Atropina	0,01 - 0,05
Estradiol	0,1 - 0,03
Digitoxina	0,00012 - 0,00014

[Referencia 4, p 241]

En la lista, se puede observar que un medicamento administrable por vía dérmica debido a su buena absorción a través de la piel es la nitroglicerina, la que es prescrita para el tratamiento de la angina de pecho. Actualmente, se comercializan parches de nitroglicerina bajo los nombres de Deponit<sup>®</sup> de Schwarz, Minitran<sup>®</sup> de 3M, Nitrodur<sup>®</sup> de Key, Nitrodisc<sup>®</sup> de Searle y Transderm-Nitro de Alza/Ciba; todos estos productos ofrecen una liberación continua durante 12-14 horas. Por el contrario, existen sustancias que justamente a causa de su penetración lenta son administrables a través de la piel. Un ejemplo de ello es el β-estradiol utilizado en



varios dispositivos de anticoncepción. El b-estradiol es una sustancia tóxica a concentraciones elevadas, pero al ser administrada por vía dérmica, la piel se convierte en el mejor método de control de la dosis administrada. Algunos parches de b-estradiol disponibles en el mercado son Alora® y Estraderm®, productos que necesitan ser reemplazados cada 3 días, y Climara® con una duración de 7 días.

La vía ocular ha sido empleada, por el momento, exclusivamente para tratar enfermedades específicas de los ojos. Por ejemplo, el método convencional para controlar el glaucoma consiste en aplicar gotas de una solución oftálmica de pilocarpina directamente al ojo. El principal inconveniente de esta vía de administración es la necesidad de aplicar frecuentemente las gotas, a fin de renovar las pérdidas provocadas por el lagrimeo natural. Un dispositivo de liberación controlada de pilocarpina es el Ocuser® (de Alza), el cual después de ser colocado en la cavidad inferior o superior del ojo asegura al paciente el nivel terapéutico de pilocarpina durante una semana. El dispositivo consiste en un reservorio recubierto por una membrana, siendo esta última la encargada de controlar la velocidad de liberación mediante mecanismos de difusión. El producto es comercializado en formatos que administran dosis de 20 ó de 40 mg/h.

Los ejemplos mencionados de sistemas de liberación controlada se presentan como métodos prácticos, ya sea por su facilidad de administración o de sustitución. Sin embargo, algunas enfermedades crónicas aún se ven limitadas por la «corta» duración de los dispositivos. En estos casos, los implantes subcutáneos y los depósitos intramusculares constituyen una ruta más efectiva. Por ejemplo, el Norplant® de Wyeth-Ayerst, es un implante anticonceptivo compuesto de seis pequeños tubos de silicona (2,4 x 34 mm) que contienen el esteroide levonorgestrol. Los dispositivos son instalados en la parte superior del brazo haciendo una incisión de 2 mm, a través de la cual se introducen ayudados de un inyector especial. El implante mantiene una concentración efectiva del esteroide durante 5 años y, al final de su actividad, los dispositivos pueden ser reemplazados por otros nuevos. Un ejemplo de depósitos intramusculares es el Zoladex® de Astra-Zeneca, recetado como tratamiento para el cáncer de próstata. En este caso, la sustancia activa se encuentra dispersada en una matriz polimérica biodegradable, la preparación es hidratada y luego inyectada en la parte superior del abdomen utilizando una jeringa especial. El efecto del depósito puede durar entre 4 a 12 semanas dependiendo de la dosis aplicada.

### **Aplicaciones en Agricultura**

El incremento acelerado de la demanda de alimentos impulsa una búsqueda constante y urgente de métodos que permitan una mayor productividad de las labores agrícolas. Se sabe que una de las soluciones para satisfacer esta gran demanda de alimentos es incrementar el uso de agroquímicos asistida por la tecnología adecuada. Sin embargo, en los últimos años se ha observado que la utilización indiscriminada de agroquímicos, ya sean fertilizantes o pesticidas, trae consigo y de manera directa muchos peligros para la salud pública al exponer a quienes trabajan en el campo y a la población en general a estos compuestos. Pero también puede afectarla indirectamente por acumulación en la cadena alimenticia (cultivos y animales) y por contaminación de aguas subterráneas causando un impacto negativo en el medio ambiente y afectando especies silvestres acuáticas y terrestres.

Se estima que hasta un 90% de los agroquímicos aplicados pueden llegar a perderse sin llegar a cumplir su objetivo, dependiendo del método de aplicación (dosificación) y de las condiciones climáticas y del suelo<sup>13</sup>. Como consecuencia, se hace necesario aplicar una mayor dosis y con mayor frecuencia, lo cual eleva los costos del tratamiento y puede tener efectos secundarios en el cultivo y agudizar los problemas de medio ambiente. Así pues, la tecnología de liberación controlada representa una alternativa prometedora a la reducción y minimización de ciertos problemas asociados al uso de agroquímicos.

Las ventajas que ofrece la liberación controlada de agroquímicos se pueden resumir de la siguiente manera:

- Prolongación de la actividad del agroquímico, lo que significa la necesidad de utilizar menores cantidades de agentes activos puesto que se libera las cantidades necesarias para su acción por mayor tiempo.
- Reducción del número de aplicaciones al prolongar el periodo de actividad de cada aplicación.
- Reducción de costos por la reducción de tiempo y costos ocasionados por la necesidad de varias aplicaciones.
- Reducción en la toxicidad de animales.
- Mayor conveniencia en el caso de productos líquidos debido a su conversión en sólidos, los cuales son más fáciles de transportar y manipular.
- Disminución de la contaminación ambiental pues elimina la necesidad de una distribución amplia de grandes cantidades de agroquímicos en un solo momento.

- Reducción de pérdidas por evaporación y degradación por medios ambientales y de filtraciones por lluvia hacia el suelo o fuentes de agua.
- Modificación de la actividad de agroquímicos poco persistentes al ser protegidos por la matriz polimérica pues mejora las posibilidades de uso de algunos compuestos poco estables.
- Reducción de la cantidad de residuos tóxicos en la cadena alimenticia al disminuir la movilidad de los compuestos activos en el suelo.
- Prolongación de la selectividad de herbicidas para cultivos adicionales al proveer una cantidad continua del herbicida a un nivel suficiente para controlar plagas sin dañar el cultivo.

Las principales desventajas de esta tecnología son la complejidad en la fabricación de los sistemas, el mayor costo, y la permanencia de residuos en el suelo (en el caso de matrices de polímeros inertes).

En el caso de fertilizantes, la liberación controlada no sólo se puede lograr por encapsulamiento, sino también aumentando el tamaño de los gránulos (granulometría) de la sustancia retardando su disolución. También se puede alcanzar una liberación más lenta formando sustancias derivadas de menor solubilidad debido a que sólo al disolverse suministran los nutrientes. Una combinación interesante consisten en añadir al fertilizante, sustancias como bórax, tiourea y extractos de *Azadiracta indica* (neen) que afectan el ataque microbiano mediante la reducción de la nitrificación del ion amonio<sup>14</sup>. En el caso de encapsulamiento, actualmente se comercializan varios sistemas, entre los que se encuentran los recubrimientos con materiales de silicio (como tierras de diatomeas o arcilla), ceras, azufre fundido y polietileno.

Entre los sistemas comerciales de liberación controlada de fertilizantes, uno de los más conocidos son los denominados SCU (sulphur coated urea) que se forman recubriendo gránulos de urea con azufre (en estado fundido), estos son relativamente económicos. Existen otros que están basados en polímeros termoestables de úrea y formaldehído. El producto contiene hasta un 70% de nitrógeno insoluble en agua (proveniente de la úrea) y su liberación depende de la actividad bacteriana que se lleva a cabo en el suelo, así, pueden durar varias semanas. Un producto similar, IBDU, se forma a partir de isobutilideno y diúrea. Los productos más conocidos que utilizan recubrimientos son: Nutricote® que utiliza resinas termoplásticas, Osmocote® que está recubierto

por resinas alquídicas, y Polyon® que emplea películas finas de poliuretano para recubrir los nutrientes.

A pesar que las razones económicas limitan el uso de fertilizantes de liberación controlada a cultivos de alto valor o sistemas de cultivo específicos<sup>15</sup> es importante reconocer y tomar conciencia de las ventajas ambientales y de salud pública que ofrece la utilización de esta tecnología. Por ello, se espera que en el futuro próximo habrá un crecimiento importante en su demanda.

La tendencia actual en la investigación se orienta a buscar matrices o recubrimientos que no dejen residuos en el suelo, para ello se requieren materiales naturales o biodegradables. Por ejemplo, la liberación de sulfato de potasio (fertilizante) de resinas de ceras de parafina<sup>16</sup>, liberación de úrea de matrices de rosin (polímero obtenido de resinas de pinos)<sup>17</sup>.

Estudios realizados por Shaviv *et al.*<sup>18</sup> han demostrado que los sistemas de liberación controlada de fertilizantes incrementan la eficiencia del suministro de nutrientes y pueden minimizar su degradación en el medio ambiente. Un ejemplo de estos efectos se observó en un estudio de pimientos y tomates cultivados en arena y tratados con fertilizantes de liberación controlada. En el caso de los pimientos se obtuvieron frutos más grandes y en menor tiempo utilizando menor cantidad de fertilizante. Sin embargo, no hubo diferencia notable en el caso de los tomates<sup>19</sup>.

Estos sistemas para la liberación controlada se pueden utilizar también para distintos pesticidas. La Tabla 4 muestra algunos de los estudios en esta área.

Tabla 4. Estudios de liberación controlada de agroquímicos.

Compuesto activo	Matriz	Referencia
Alachlor (herbicida) Metolachlor (herbicida)	Acetato butirato de celulosa Etilcelulosa Poli(metacrilato de metilo) Poli(α-metilestireno)	Dowler, <i>et al.</i> <sup>20</sup>
Dicamba (herbicida)	Etilcelulosa Polianilsulfona y sus combinaciones	Teffi, <i>et al.</i> <sup>21</sup>
Bromacil (herbicida)	Ligninas (obtenidas por extracción con solventes orgánicos)	Zhao, <i>et al.</i> <sup>22</sup>
Herbicidas de fenilúrea	Lignina	Cottenill, <i>et al.</i> <sup>23</sup>
Carbofurano (insecticida, nematocida) Diuron (herbicida)	Alginato-bentonita	Fernández-Pérez, <i>et al.</i> <sup>24,25</sup>
Acido 1-naftaleno acético (regulador de crecimiento) Pentaclorofenol (herbicida)	Alginato	Kenawy, <i>et al.</i> <sup>26</sup>
Atrazina (herbicida)	Almidón	Mills, <i>et al.</i> <sup>27</sup>

Finalmente, una aplicación con mucho potencial que también viene siendo evaluada es la liberación de feromonas. Como se sabe, las feromonas son compuestos generalmente de bajo peso molecular utilizados por insectos para comunicarse. Las feromonas constituyen una alternativa ecológicamente superior a pesticidas convencionales para combatir algunas plagas, ya sea atrayéndolas hacia trampas o alterando sus patrones de apareamiento. Atterholt, *et al.*<sup>28</sup> estudiaron la posibilidad de utilizar matrices de otros biopolímeros como almidón y proteínas de soya mezcladas con parafina para la liberación de feromonas de insectos. Para ello utilizaron propionato de geranoilo como sustancia modelo y una mezcla de acetato de docecenilo, y dodecenol (feromona de la polilla oriental de la fruta).

## COMENTARIOS FINALES

Los beneficios de implementar un sistema de liberación controlada son múltiples y varían según el área de aplicación. La idea que resume todas sus ventajas es la *optimización del*

*uso de una sustancia activa*, y en algunos casos, estos sistemas permiten la utilización de algunos compuestos que no encontraban aplicación con tecnologías convencionales por su alto grado de toxicidad, por ejemplo.

En el artículo, revisamos la liberación controlada a partir de una matriz polimérica, poniendo énfasis en los mecanismos que regulan la velocidad de liberación. No obstante, existen sistemas de liberación controlada basados en materiales coloidales tales como liposomas, micelas, microgeles, microcápsulas y nanopartículas, e incluso matrices inorgánicas.

En muchos casos, el aspecto económico limita el desarrollo e implementación de los sistemas de liberación controlada. Sin embargo, esto no es tan determinante en el caso de la industria farmacéutica para la cual se estima que el mercado de medicamentos basados en sistemas de liberación controlada ha aumentado de US\$11 mil millones en 1996, a US\$ 42 mil millones en 2001. Para el año 2005, se calcula que las ventas de estos productos representará cerca del 20% del total de la industria farmacéutica<sup>29</sup>.

## REFERENCIAS

- Jacobs, I.C.; Mason, N.S. *Polymer delivery systems concepts*. En *Polymeric delivery systems: properties and applications*, M.A. El-Nokaly, D.M. Piatt, B.A. Charpentier, eds. American Chemical Society, ACS Symp. Series No. 520: Washington DC, 1993, pp 1-17.
- Uhrich, K.E.; Cannizzaro, S.M.; Langer, R.S.; Shakesheff, K.M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3181-3198.
- Robinson, J.R. *Controlled drug delivery. Past, present, and future*. En *Controlled drug delivery: challenges and strategies*, K. Park, ed. American Chemical Society: Washington, DC, 1997, pp. 1-7.
- Baker R. *Controlled release of biologically active agents*, Wiley: New York, 1987, pp 4-12.
- Dunn, R.L. *Polymeric matrices*. En *Polymeric drugs and drug delivery systems*, R.L. Dunn, R.M. Ottenbrite, eds. American Chemical Society, ACS Symp. Series No. 469: Washington DC, 1991, pp 11-23.
- Reiss, T.; Strauss, E. *Exp. Opin. Ther. Patents* **1999**, *9*, 1-6.
- Bogner, R.H. *US Pharmacist* **1997**, *22*, 3-12.
- Hwang, S.; Park, H.; Park, K. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **1998**, *15*, 243-286.
- Collett, J.; Moreton, C. En *Pharmaceutics*, Aulton, M.E., Ed. Churchill Livingstone: Spain, 2002, pp 289-305.
- Madan, P.L. *US Pharmacist* **1990**, *15*, 39-50.
- Khan, M.A.; Reddy, I.K., *STP Pharma Sci.* **1997**, *7*, 483-490.
- Lichtneckert, S.; Lundgren, C.; Ferno, O. US Patent 3,901,248, 1975.
- Akelah, A.; Moet, A. *Functionalized Polymers and their Applications*, Chapman and Hall: London, 1990, pp 217-227.
- Lowrison, G.C. *Fertilizer Technology*, Ellis Horwood: New York, 1989, pp 511-514.
- Trenkel, M.E. *Controlled-Release and Stabilized Fertilizers in Agriculture*, International Fertilizer Industry Association: Paris, 1997, pp 150.
- Kakoulides, E.P.; Valkanas, G.N. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1994**, *33*, 1623-1630.
- Ko, B.S.; Cho, Y.S.; Rhee, H.K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, *35*, 250-257.
- Shaviv, A.; Mikkelsen, R.L. *Fertilizer Research* **1993**, *35*, 1-12.
- Csizinszky, A.A. *Journal of Plant Nutrition* **1994**, *17*, 1535-1549.
- Dowler, C.C.; Dailey-Jr., O.D.; Millinix-Jr., B.G. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 2908-2913.
- Tefft, J.; Friend, D.R. *Journal of Controlled Release* **1993**, *27*, 27-35.
- Zhao, J.; Wilkins, R.M. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 3651-3661.
- Cotterill, J.V.; Wilkins, R.M. *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 2908-2912.
- Fernández-Pérez, M.; Villafraña-Sánchez, M.; González-Pradas, E.; Martínez-López, F.; Flores-Céspedes, F. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 938-943.
- Fernández-Pérez, M.; Villafraña-Sánchez, M.; González-Pradas, E.; Flores-Céspedes, F. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 791-798.
- Kenawy, E.R.; Sakran, M.A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, *35*, 3726-3729.
- Mills, M.S.; Thurman, E.M. *Environ. Sci. Technol.* **1994**, *28*, 73-79.
- Atterholt, C.A.; Delwiche, M.J.; Rice, R.E.; Krochta, J.K. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 4429-4434.
- Liszewski, K. *Genetic Eng. News* **2000**, *20*, 1-59.