

Los Copolímeros en Bloques Anfífilicos y sus Aplicaciones Farmacéuticas

Ricardo C. PASQUALI*, Diego A. CHIAPPETTA & Carlos BREGNI

Cátedra de Farmacotecnia I, Departamento de Tecnología Farmacéutica,
Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA, Junín 956, 6° piso (1113) Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN. Los copolímeros en bloques están formados por macromoléculas constituidas por bloques poliméricos dispuestos en una secuencia lineal. Entre los copolímeros en bloques con aplicaciones farmacéuticas se destacan los anfífilicos, que poseen bloques lipofílicos unidos a bloques hidrofílicos. Los copolímeros en bloques anfífilicos poseen propiedades tensoactivas y forman distintas clases de asociaciones, tales como micelas y estructuras líquido cristalinas, que pueden actuar como excelentes vehículos de principios activos. En este trabajo se presenta una actualización relativa a la composición, formación de agregados y aplicaciones farmacéuticas de este tipo de sustancias.

SUMMARY. "Amphiphilic Block Copolymers and their Pharmaceutical Applications". Block copolymers are formed by macromolecules which are composed of blocks in linear sequence. From the pharmaceutical point of view, main block copolymers are amphiphilic block copolymers having united hydrophilic blocks to lipophilic blocks. Amphiphilic block copolymer have surfactant properties and form different kinds of associations, such as micelles and liquid crystalline structures, that can act like excellent vehicles of active principles. In this work is presented a review of the composition, aggregate formation and pharmaceutical applications of this type of substances.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la IUPAC ¹, los copolímeros en bloques son sustancias formadas por macromoléculas constituidas por bloques dispuestos en una secuencia lineal. Para este organismo, un bloque es una porción de una macromolécula, que comprende varias unidades constitutivas, que tiene al menos una característica que no está presente en las porciones adyacentes.

Existen copolímeros formados por dos o por tres bloques, a los que se suelen simbolizar, respectivamente, como AB y ABA o BAB, donde A y B son los bloques poliméricos (Fig. 1). También son posibles copolímeros en bloques constituidos por la repetición de unidades formadas por dos bloques, $(AB)_n$ y por la incorporación a un polímero de dos bloques de una tercera cadena (ABC) ².

Otros tipos de copolímeros formados por bloques son los copolímeros injertados (en inglés, *graft copolymer*) y los copolímeros estrella.

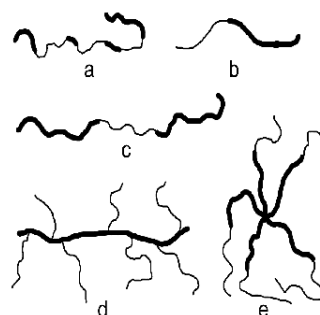


Figura 1. Algunos tipos de copolímeros: (a) al azar, (b) dibloque, (c) tribloque, (d) de injerto y (e) estrella (modificado de la referencia 5).

Los copolímeros injertados están constituidos por macromoléculas con uno o más tipos de bloques conectados a una cadena principal formando cadenas laterales; estas cadenas laterales tienen características constitutivas o configuracionales diferentes a las de la cadena principal ¹. Las macromoléculas de los copolímeros estrella contienen un punto de ramificación del cual emanan cadenas lineales; al punto de ramificación del cual emanan f cadenas lineales se de-

PALABRAS CLAVE: Copolímeros en bloque, Cristales líquidos, Geles, Poloxamer.
KEY WORDS: Block copolymers, Gels, Liquid crystals, Poloxamer.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: rcpasquali@yahoo.com

signa como un punto de ramificación f-funcional ¹ (pentafuncional, por ejemplo).

El primer anuncio de la síntesis de un copolímero en bloques data de 1956 y se debe a Michael Szwarc ^{3,4}. Este investigador observó que en la polimerización aniónica de estireno, las cadenas poliméricas crecían hasta que el monómero se consumía y, si se añadía más monómero, el crecimiento continuaba. El agregado de otro tipo de monómero conducía a la formación de copolímeros en bloques. Szwarc introdujo el término "polímeros vivos" para referirse a los polímeros que se obtenían por métodos en los cuales no estaba presente la etapa de terminación, que determina el fin de la polimerización.

Entre los copolímeros en bloques con aplicaciones farmacéuticas se destacan los anfifílicos, que consisten de macromoléculas formados por bloques lipofílicos unidos a bloques hidrofílicos ⁶. Este tipo de copolímeros en bloques, que poseen propiedades tensoactivas, forma distintas clases de asociaciones, tales como micelas y estructuras líquido cristalinas, que pueden actuar como excelentes vehículos de principios activos. Entre las fases líquido cristalinas se destacan, por sus aplicaciones farmacéuticas, las que se presentan como geles, cuya estructura corresponde a un ordenamiento cúbico de sus moléculas.

En este trabajo se presenta una actualización relativa a la composición, formación de agregados y aplicaciones farmacéuticas de los copolímeros en bloques anfifílicos.

NOMENCLATURA

Los polímeros tienen nombres semisistemáticos o triviales que fueron impuestos por el uso y que generalmente se forman a partir del nombre de los monómeros de los cuales se obtienen. Un ejemplo de este tipo de nombre es el poli(metacrilato de metilo), cuyo nombre sistemático, según IUPAC ⁷, es poli[1-(metoxicarbonil)-1-metiletileno] y su fórmula es la que se presenta en la Figura 2.

A pesar de que la Comisión sobre Nomenclatura Macromolecular de la IUPAC recomienda que en las comunicaciones científicas se reduz-

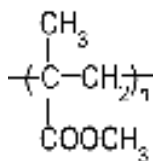


Figura 2. poli[1-(metoxicarbonil)-1-metiletileno].

ca el uso de los nombres triviales a un mínimo y se utilice la nomenclatura basada en la estructura ⁷, en este trabajo se empleará la nomenclatura semisistemática debido a que su uso está generalizado, aún en las comunicaciones científicas.

De acuerdo con el Libro Púrpura de la IUPAC ⁸, la nomenclatura de los copolímeros debe identificar a los monómeros que los constituyen y debe dar una descripción de la secuencia de los diferentes tipos de unidades monoméricas. Los nombres de los monómeros se colocan después del prefijo "poli". Entre estos nombres se coloca una palabra en cursiva que los une y que indica la forma en que los dos tipos de unidades monoméricas están relacionadas en la estructura. Si "a", "b" y "c" representan los nombres de los monómeros, el IUPAC reconoce siete tipos de ordenamientos (Tabla 1).

Tipo	Representación de la unión	Ejemplo
No especificado	<i>co</i>	poli(a- <i>co</i> -b)
Estadístico	<i>stat</i>	poli(a- <i>stat</i> -b)
Aleatorio	<i>ran</i>	poli(a- <i>ran</i> -b)
Alternante	<i>alt</i>	poli(a- <i>alt</i> -b)
Periódico	<i>per</i>	poli(a- <i>per</i> -b- <i>per</i> -c)
En bloques	<i>block</i>	poli a- <i>block</i> -poli b
De injerto	<i>graft</i>	poli a- <i>graft</i> -poli b

Tabla 1. Tipos de ordenamientos, según IUPAC.

Si se debe especificar la naturaleza química de los grupos terminales, el nombre de los copolímeros debe ser precedido por los nombres sistemáticos de las unidades terminales. Por medio de los prefijos α y ω se identifican a las unidades terminales ubicadas, respectivamente, a la izquierda y derecha de la estructura. Así, por ejemplo, si X e Y son las unidades terminales, el nombre de un copolímero no especificado se escribe de la siguiente forma: α -X- ω -Y-poli(A-co-B).

COMPOSICIÓN Y NOMBRES COMERCIALES

Entre los copolímeros en bloques anfifílicos más utilizados en formulaciones farmacéuticas se encuentran los compuestos por bloques derivados de los óxidos de etileno (hidrofílicos) y de propileno (lipofílicos, Fig. 3), a los que se conoce con el nombre genérico de Poloxamer ⁹ y los nombres comerciales Pluronic (BASF) y Synperonic (ICI). Estos copolímeros poseen masas moleculares relativas comprendidas entre 1.000 y 15.000 y un contenido de bloques de

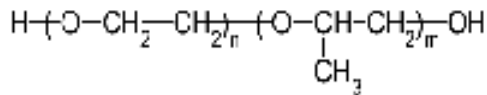


Figura 3. Copolímero dibloque de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno).

poli(óxido de etileno) entre el 10 y el 80 por ciento en masa.

La hidratación de los bloques hidrofílicos de poli(óxido de etileno) se debe a su fácil acomodamiento en la estructura del agua ⁵. Esta hidratación es altamente dependiente de la temperatura, por lo cual la solubilidad y la formación de agregados de los polímeros en bloques que contienen este grupo polar pueden ser reguladas por variaciones de la temperatura ⁵.

Estos polímeros, que poseen un bajo costo y son biocompatibles, pueden adoptar distintas estructuras cuando se dispersan en agua, las que dependen de la proporción de cada uno de los bloques y de su masa molecular relativa. Esta proporción también determina la solubilidad y el balance hidrofílico-lipofílico del polímero ⁵.

Los copolímeros Pluronic se designan con letras y números. La letra "L" se utiliza para los líquidos, "P" para los que se presentan como pastas y "F" (del inglés *flake*, escama) para los sólidos ¹⁰. El primer dígito, o los dos primeros en los números con tres dígitos, multiplicado por 300 es aproximadamente igual a la masa molecular promedio de la parte lipofílica. El último dígito, multiplicado por 10, indica el porcentaje en masa aproximado de la parte hidrofílica. Así, por ejemplo, el Pluronic F68 es un copolímero sólido en el cual la masa molecular relativa aproximada de la parte hidrofóbica es 1.800 (6 x 300) y la proporción en masa de la parte hidrofílica es aproximadamente 80% (8 x 10).

FORMACIÓN DE AGREGADOS

Si un copolímero en bloques anfifílico se disuelve en un líquido que actúa como un buen solvente para uno de los bloques y un mal solvente para el otro, sus moléculas se pueden asociar para formar agregados similares a los obtenidos con tensoactivos de baja masa molecular, tales como micelas y estructuras líquido cristalinas ^{2,5}. A las moléculas de un copolímero en bloques sin asociar se las denominan unímeros.

Micelas

Debido a su elevado tamaño, del orden del nanómetro ¹⁰, las moléculas de los polímeros en bloques anfifílicos dispersas en un cierto líquido

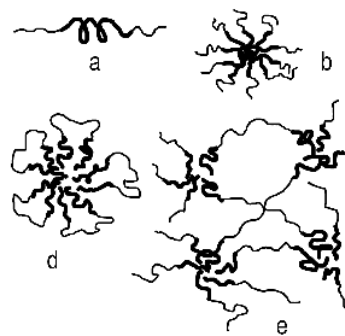


Figura 4. Representación de distintos tipos de agregados de moléculas de copolímeros tribloque disueltos o dispersos en un líquido: (a) macromolécula sin asociar, (b) micela esférica en un solvente de los bloques terminales, (c) micela esférica en un solvente del bloque central, (d) formación de una red en un solvente en el cual es soluble el bloque central (modificado de la referencia 5).

son de por sí micelas, aunque no se encuentren asociadas (Fig. 4).

Las micelas multimoleculares consisten de un núcleo formado por los bloques poco solubles en el líquido rodeado de un borde flexible constituido por los bloques solubles. Generalmente son esféricas y con una estrecha distribución de tamaños ².

La formación de micelas multimoleculares en copolímeros en bloques anfifílicos es más compleja que en los tensoactivos convencionales de baja masa molecular y se produce, a una temperatura fija, en un cierto rango de concentración. Los valores de la concentración micelar crítica de un copolímero obtenidos por métodos distintos muchas veces presentan diferencias apreciables debido a que puede variar la sensibilidad de cada una de las técnicas en la cuantificación de las cantidades de unímeros presentes en la solución. Estas disparidades también se atribuyen a un control insuficiente de la temperatura y a las variaciones en la composición de las diferentes partidas de copolímeros ¹⁰.

Para los copolímeros formados por bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), las concentraciones micelares críticas están comprendidas dentro del rango de 10^{-4} a 10^{-2} molar. Esta concentración se determina por los mismos métodos que se emplean para los tensoactivos convencionales ⁵, tales como mediciones de la tensión superficial, absorbancia y fluorescencia.

A bajas concentraciones, la tensión superficial (γ) disminuye con el aumento de la concentración del copolímero, de acuerdo con la ecuación de la adsorción debida a Gibbs ¹¹:

$$\left(\frac{\partial \gamma}{\partial \ln c}\right)_{T,P} = -\Gamma RT$$

En la ecuación anterior, c es la concentración del copolímero, R la constante de los gases, T la temperatura absoluta y Γ es el exceso de concentración areal, expresada en moles de tensoactivo por metro cuadrado, en la interfase solución-aire. A partir de cierta concentración se observa un cambio de la pendiente, o quiebre, después del cual la tensión superficial sigue disminuyendo, pero con menor pendiente. A una cierta concentración se produce un segundo quiebre, después del cual la tensión superficial permanece prácticamente constante. La concentración que corresponde a este último quiebre coincide con la concentración micelar crítica determinada por otros métodos ¹².

El método de fluorescencia se puede realizar por agregado de una sustancia fluorescente soluble en el núcleo hidrocarbonado de las micelas ¹³ o bien fijando esa sustancia en la estructura del copolímero por uniones covalentes, ya sea en el extremo de un bloque hidrofóbico ¹⁴, en la zona de unión de ambos bloques ¹⁵ o en ambos sitios de la macromolécula ¹⁶.

Uno de los métodos espectrofotométricos usados en la determinación de la concentración micelar crítica se basa en los cambios que causan estos copolímeros en el espectro de absorción de una solución que contiene yodo y anión yoduro ¹². A concentraciones menores que la micelar crítica, el espectro de absorción es similar al de una solución acuosa de yodo y yoduro. A medida que la concentración del polímero se acerca a la micelar crítica, los picos a 300 y 250 nm, que corresponden al anión triyoduro, se hacen menos intensos hasta desaparecer. Se supone que, a medida que se forman las micelas, el equilibrio que corresponde a la formación del anión triyoduro se desplaza hacia su descomposición en yodo y yoduro. Este comportamiento se atribuye a la solubilización del yodo en los sitios lipofílicos de las moléculas del copolímero. Por lo tanto, durante el proceso de agregación se produce una brusca disminución de la absorbancia (Fig. 5).

En los copolímeros formados por bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), con menos del 40 % del primero, se emplea un método basado en la solubilización de un colorante insoluble en agua, el amarillo de metilo. Este tipo de técnicas requiere el uso de pequeñas cantidades de colorante para reducir su interferencia en el equilibrio de formación de micelas ¹².

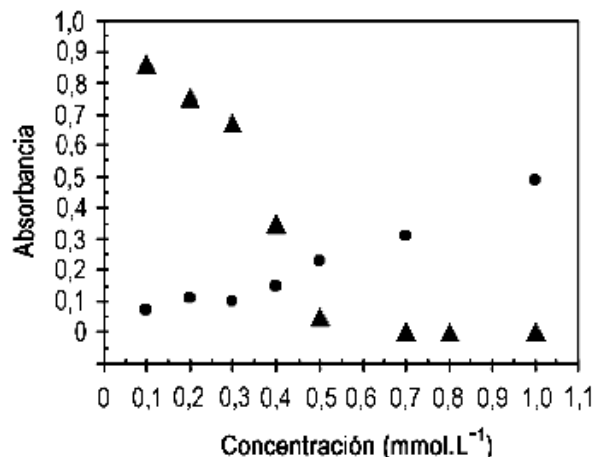


Figura 5. Determinación de la concentración micelar crítica del copolímero F108 a partir de medidas de absorbancia de (a) (▲) usando mezcla de yodo y yoduro, y (b) (●) por la técnica de solubilización del amarillo de metilo. El valor obtenido por ambos métodos es 0,5 mmol.L⁻¹ (modificado de la referencia 12).

Las determinaciones de la concentración micelar crítica basadas en la medición de la absorbancia coinciden con las obtenidas del segundo quiebre de la curva que representa la dependencia de la tensión superficial con la concentración del copolímero ¹² (Fig. 6).

En 1995, Richard Holland y colaboradores ¹⁷ publicaron los resultados del análisis del proceso de agregación de copolímeros formados por bloques de poli(óxido de etileno) y de poli(óxido de propileno). Estos investigadores demostraron que la agregación ocurre en una secuencia de etapas a medida que la concentración au-

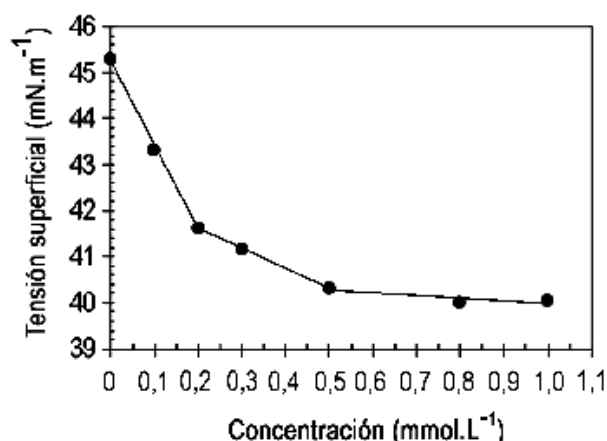


Figura 6. Determinación de la concentración micelar crítica del copolímero F108 a partir de medidas de tensión superficial. El valor del segundo quiebre, que corresponde a 0,5 mmol.L⁻¹, coincide con la concentración micelar crítica determinada por espectrofotometría (modificado de la referencia 12).

menta. Debido a este hecho, propusieron los nombres de "rango de concentración de agregación" para describir el comienzo del proceso y de "concentración de agregación límite" para el punto de saturación, que equivale a la concentración micelar crítica. En este trabajo, demostraron que la concentración micelar crítica disminuye a medida que aumenta la proporción del bloque de poli(óxido de propileno), a medida que disminuye el balance hidrofílico-lipofílico y cuando la temperatura aumenta.

Además de la concentración micelar crítica, las dispersiones de los copolímeros en bloques están caracterizadas por la denominada temperatura micelar crítica, que es la temperatura a la cual se forman las micelas en forma espontánea a partir de una solución del copolímero de una concentración dada ⁵.

La transición de solución a dispersión micelar es un proceso endotérmico ¹⁸. La temperatura a la cual se produce esta transición en una solución de un copolímero en bloques puede ser determinada mediante calorimetría diferencial de barrido. En este ensayo se registra la capacidad calorífica de un sistema en función de la temperatura. En el rango de temperatura a la cual se produce la transición de solución a dispersión micelar se produce una cierta absorción de calor ($\Delta H > 0$) con un pequeño cambio de temperatura, lo que da lugar a un elevado valor de la capacidad calorífica, que se manifiesta en el ensayo en forma de un pico. Por medio de la calorimetría diferencial de barrido se pueden llegar a conocer, además de las temperaturas de transición, ciertos parámetros termodinámicos tales como cambios de la capacidad calorífica, de entalpía, de entropía y de la función de Gibbs.

Micelas unimoleculares

La siguiente clasificación de las micelas unimoleculares de polímeros en bloques es debida a Chu ¹⁹.

a) Si en un copolímero dibloque AB un cierto líquido es un buen solvente para el bloque A y no disuelve al bloque B, y si los bloques A y B son inmiscibles entre sí, el bloque A es solvatado y se expande en el líquido, mientras que el B colapsa y forma un glóbulo cuyo tamaño es menor que la cadena de A expandida. En este caso, el bloque B se presenta como una estructura amorfa similar a un líquido, sin moléculas de solvente dentro del glóbulo. Este tipo de micelas se presenta, por ejemplo, en los copolímeros dibloques

de poliestireno sulfonado (un ionómero ¹) y ter-butilpoliestireno en solventes polares.

- b) Si el líquido es un buen solvente para el bloque A y un solvente pobre para el B y si ambos bloques son inmiscibles entre sí, el bloque A se solvata y se expande en el líquido, mientras que el bloque B se contrae o colapsa formando un glóbulo. Al utilizar un solvente pobre, la cadena o glóbulo del bloque B generalmente contiene una importante cantidad de solvente y no existe con una estructura similar a la de un líquido.
- c) Si el líquido es un buen solvente para los bloques A y B y si los bloques son inmiscibles entre sí se forman dos glóbulos de tamaño comparable. Sin embargo, si los bloques A y B son miscibles entre sí, las cadenas se interpenetran.

En el caso de copolímeros tribloques del tipo BAB existe una variación más compleja para las micelas unimoleculares. Para los copolímeros tribloques BAB en las mismas condiciones que en (a) existen dos posibilidades: que los bloques B terminales se junten para formar un anillo o bien, si ambos bloques terminales son suficientemente pequeños de forma tal que el bloque A puede forzarlos a mantenerlos separados en la solución, puede existir un unímero cuya forma recuerda a las pesas de gimnasia. Sin embargo, estas dos estructuras no son mutuamente excluyentes. La tendencia a formar anillos aumenta cuando el líquido es un mal solvente del bloque B.

Micelas multimoleculares

Si el líquido es un buen solvente para el bloque B, el núcleo de la micela consiste principalmente de los bloques A, mientras que los bloques B solvatados forman la corona micelar ¹⁹.

En los copolímeros tribloque del tipo poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno), el tamaño de las micelas es unos 10 nm, valor independientes de la concentración del copolímero ¹⁰. Se encontró que el número de agregación aumenta con la temperatura a pesar de que el radio de la micela se mantiene constante.

La formación de micelas puede ser inducida por la temperatura. Por ejemplo, el copolímero L64 en agua forma unímeros a bajas temperaturas (aproximadamente 6 °C) debido a que el agua es un buen solvente tanto de los bloques de poli(óxido de etileno) como de poli(óxido de propileno). Al aumentar la temperatura, la calidad del agua como solvente del poli(óxido

de propileno) disminuye, lo que conduce a la formación de micelas ¹⁹. En ese mismo copolímero, se pueden formar micelas cambiando la calidad del líquido como solvente para los bloques de poli(óxido de etileno). El copolímero L64 es soluble en *orto*-xileno. Por agregado de agua a la solución de L64 en *orto*-xileno, las moléculas de agua interaccionan con el bloque de poli(óxido de etileno) y disminuyen su solubilidad en el solvente orgánico, lo que produce una inducción de la micelización ¹⁹.

Estructuras líquido cristalinas

Además de las micelas, las dispersiones de los copolímeros en bloques también se presentan en forma de fases líquido cristalinas liotrópicas ²⁰. Entre estas fases se identificaron la laminar, hexagonal, cúbica bicontinua del tipo Ia3d y cúbica micelar centrada en el cuerpo. La selección de cada una de estas fases se logra mediante cambios en la composición, temperatura, solventes y forma de las macromoléculas.

A cada una de las distintas fases líquido cristalinas le corresponde un valor del denominado parámetro de acomodamiento crítico (*p*), que se define de la siguiente manera ^{20, 21}:

$$p = \frac{v}{a_0 l_c}$$

En la ecuación anterior, *v* es el volumen ocupado por la parte lipofílica de la molécula de la sustancia anfifílica, *l_c* es su largo cuando está totalmente extendida y *a₀* es el área óptima disponible para la zona polar. Esta área no es solamente el área disponible para el grupo polar de la molécula de la sustancia anfifílica sino también para su dominio de hidratación. A la fase cúbica micelar normal le corresponde un valor del parámetro de acomodamiento crítico igual a 1/3, a la hexagonal normal 1/2, a la laminar 1, a las fases hexagonal inversa y cúbica inversa valores mayores que 1.

En los tensoactivos no iónicos que contienen cadenas o bloques de poli(óxido de etileno), el parámetro de acomodamiento crítico, y por lo tanto el tipo de agregados, puede ser modificado variando la temperatura ²². Si la temperatura aumenta se reduce la hidratación del poli(óxido de etileno) y, por lo tanto, disminuye el valor del área óptima disponible para la zona polar y aumenta el parámetro de acomodamiento crítico (Fig. 7).

Los primeros ensayos en los que se identificaron fases líquido cristalinas en sistemas ternarios

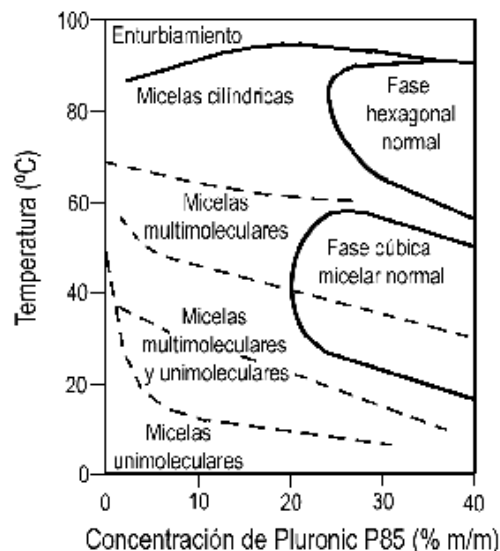


Figura 7. Diagrama de fases del sistema Pluronic P85-agua. Se observa que, a bajas concentraciones, al aumentar la temperatura se pasa de micelas unimoleculares a multimoleculares y de éstas a cilíndricas. A altas concentraciones y bajas temperaturas presenta una fase cúbica y a mayores temperaturas aparece la fase hexagonal. Estos cambios se deben al aumento del parámetro de acomodamiento crítico con la temperatura (modificado de referencia 23).

formados por copolímeros en bloques anfifílicos, agua y líquidos no polares fueron realizados por Alexandridis *et al.* en 1997 ²². Así, por ejemplo, para el sistema formado por agua, para-xileno y un copolímero constituido por bloques hidrofóbicos de poli(oxi-1,2-butileno) e hidrofílicos de poli(óxido de etileno) describieron dos fases líquidas isotrópicas y seis fases líquido cristalinas liotrópicas: cúbica micelar normal, hexagonal normal, laminar, cúbica bicontinua inversa, hexagonal inversa y cúbica micelar inversa (Fig. 8). Al año siguiente, Alexandridis, junto con Ulf Olsson y Lindman ²⁴, anunciaron la identificación de nueve fases diferentes: cuatro cúbicas, dos hexagonales y una laminar, además de dos dispersiones micelares, en un sistema similar al anterior donde el copolímero era un tribloque de poli(óxido de etileno)-*block*-poli(óxido de propileno)-*block*-poli(óxido de etileno).

APLICACIONES FARMACÉUTICAS

Copolímeros con bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno)

Los datos de toxicidad indican que este tipo de copolímeros es bien tolerado por el organismo ⁹. Esta característica ha promovido el uso del poloxamer en el diseño de nuevos sistemas para ser aplicados en el campo médico, farmacéutico y cosmético. Ya en forma temprana, se

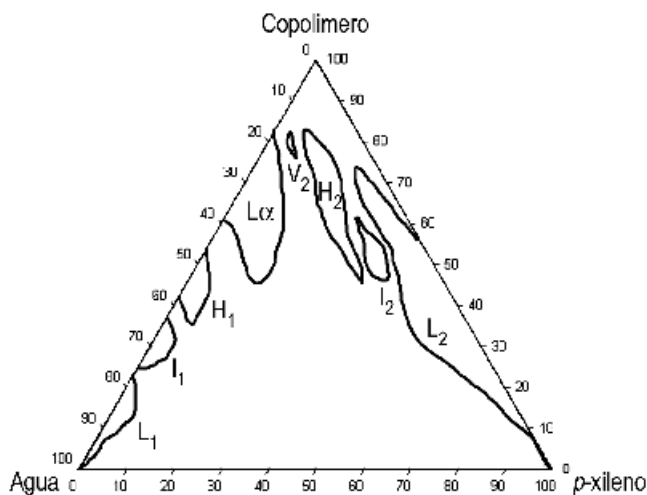


Figura 8. Diagrama de fases a 25 °C del sistema agua, *para*-xileno y un copolímero constituido por bloques de poli(oxi-1,2-butileno) y de poli(óxido de etileno). I₁, H₁, L_α, V₂, H₂ e I₂ indican, respectivamente, a las fases cúbica micelar normal, hexagonal normal, laminar, cúbica bicontinua inversa, hexagonal inversa y cúbica micelar inversa. L₁ y L₂ indican, respectivamente, dispersiones micelares normal e inversa (modificado de la referencia 22).

ha evaluado el uso del poloxamer en la administración de agentes anticancerígenos ²⁵, en la liberación sostenida de drogas para ser administradas por vía parenteral ²⁶ y en el tratamiento de quemaduras ²⁷.

Luego de una inyección parenteral, los geles de poloxamer pueden prolongar la liberación de droga comparada con las soluciones, pero esta liberación rara vez excede unos pocos días ^{28,29}. Debido a estas características, los geles de poloxamer son adecuados para manejar terapias en tiempos cortos, como el dolor ³⁰, el tratamiento de infecciones ^{29,31} y el control de la fertilidad ³².

También fueron evaluadas otras vías de administración, tales como la rectal ^{33,34}, vaginal ^{35,36}, transdermal ^{37,38} y oftálmica ^{39,40}. Las formulaciones de poloxamer generalmente incrementan el tiempo de residencia de la droga en el sitio de aplicación, con lo que se logra una mejora en la eficacia y en la biodisponibilidad de las drogas.

Copolímeros con bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) injertados con poli(ácido acrílico)

Debido a sus propiedades bioadhesivas, este tipo de copolímeros de injerto es adecuado para una gran variedad de aplicaciones. Así, por ejemplo, sus hidrogeles fueron propuestos para su aplicación en mucosas ⁴¹.

También se ha examinado un hidrogel de este tipo de copolímero en el tratamiento del reflujo gastroesofágico midiendo su adherencia en la mucosa del esófago. Estos estudios revelan una retención prolongada en el esófago ⁴².

Otro estudio muestra que un copolímero con bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido

de propileno) injertados con poli(ácido acrílico), el Smart Hydrogel™ (GelMed), podría sostener la liberación de la hormona liberadora de la hormona leutinizante y de la insulina humana ⁴³. A una concentración polimérica del 5%, las cinéticas de liberación de la hormona leutinizante siguen una cinética de orden cero. Por último, los estudios toxicológicos en animales muestran la naturaleza no tóxica del copolímero administrado en forma tópica, tanto por vía oral como ocular ⁴⁴.

Copolímeros de injerto (PLGA-graft-PEO y PEO-graft-PLGA) y en bloques (PLGA-block-PEO-block-PLGA) de poli(óxido de etileno) y poli(D, L-lactida-co-glicólida)

Jeong *et al.* ⁴⁵ demostraron que un gel formado a partir de este tipo de copolímero de injerto se podía sostener la liberación de ketoprofeno (droga hidrofílica) y espironolactona (droga hidrofóbica) por el término de, respectivamente, dos semanas y de dos meses. La solución administrada por vía subcutánea forma un hidrogel *in situ* ⁴⁶. Este hidrogel mantiene una forma tridimensional en el sitio de implante, lo que indica que la gelificación ocurre rápidamente. Este implante es lo suficientemente fuerte como para ser retirado sin dañarse. El implante persiste por más de un mes con muy poca, o sin producir, irritación en el sitio de inyección. En ensayos *in vivo*, el sistema formado por PLGA-graft-PEO persiste cerca de tres meses, mientras que el sistema PEO-graft-PLGA desaparece en el término de una semana. Mezclando estos dos polímeros se pueden obtener diferentes tiempos de duración del sistema, los cuales se podrían ajustar entre una semana y tres me-

ses. Este sistema polimérico alternado fue estudiado para la liberación sostenida de insulina y como un sistema matricial celular para la reparación de cartílagos ⁴⁷. Los sistemas con insulina preparados con una mezcla de 50/50 de PEO-*graft*-PLGA y PLGA-*graft*-PEO muestran un efecto hipoglucémico en 5 días, contra los 16 días para el PLGA-*graft*-PEO. La inyección de una suspensión de condrocitos en PLGA-*graft*-PEO promueve la reparación de cartílagos en conejos.

El copolímero tribloque PLGA-*block*-PEO-*block*-PLGA de baja masa molecular relativa también es un sistema termorreversible a concentraciones entre el 10 y el 30% ⁴⁸. Este sistema, conocido como ReGel[®], fue evaluado como vehículo farmacéutico por Zentner y colaboradores ⁴⁹. La biodegradación del copolímero *in vivo* revela que la formulación es completamente reabsorbida entre las 4 y 6 semanas. Los estudios *in vitro* muestran una liberación de paclitaxel en forma sostenida durante 50 días. En con-

traste a esto, la liberación de paclitaxel desde un hidrogel de Poloxamer 407 ocurre en un día. La inyección intratumoral de paclitaxel en el sistema ReGel[®] muestra una lenta depuración de la droga en el sitio de inyección, con una mínima distribución en otros órganos. La eficacia del ReGel[®]/paclitaxel (OncoGel[®]) contra el tumor de mama fue superior a la lograda con la administración de la máxima dosis tolerada del paclitaxel comercial (Taxol[®]). Además, la formulación ReGel[®]/paclitaxel fue menos tóxica que el Taxol[®]. En el grupo de animales tratados con Taxol[®] hubo pérdida de masa corporal y muertes por toxicidad aguda dentro de los dos primeros días de administración. El OncoGel[®] es un producto de MacroMed's y entró en estudios de fase II en el segundo trimestre del 2003. El sistema ReGel[®] ha sido probado para la liberación parenteral de insulina ⁵⁰. Luego de una administración en ratas, los niveles plasmáticos de insulina fueron mantenidos por 15 días.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- IUPAC (1996) *Pure Appl. Chem.* **68**: 2287-311.
- Riess, G. (2003) *Prog. Polym. Sci.* **28**: 1107-70.
- Szwarc, M. (1956) *Nature* **178**: 1168-9.
- Szwarc, M. (1956) *J. Am. Chem. Soc.* **78**: 2656-7.
- Loh, W. (2002) "Block Copolymer Micelles", en *Encyclopedia of Surface and Colloid Science*, Marcel Dekker, New York, 802-13.
- Förster, S., B. Berton, H.P. Hentze, E. Krämer, M. Antonietti & P. Lindner (2001) *Macromolecules* **34**: 4610-23.
- IUPAC (2002) *Pure Appl. Chem* **74** (10): 1921-56.
- IUPAC Commission on Macromolecular Nomenclature (1991) "*Compendium of Macromolecular Nomenclature*" (The Purple Book), Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Kibbe, A.H. (2000) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. American Pharmaceutical Association, Washington, 386-8.
- Alexandridis, P. & A. Hatton (1995) *Colloid Surface* **96**: 1-46.
- Osipow, L.I. (1963) "*Surface Chemistry. Theory and Industrial Applications*". American Chemical Society Monograph Series, Reinhold Publishing Corporation, segunda reimpresión, Estados Unidos, págs. 7-22.
- Lopes, J.R. & W. Loh (1998) *Langmuir* **14**: 750-6.
- Eduardo Jule, E., Y. Yamamoto, M. Thouvenin, Y. Nagasaki & K. Kataoka (2004) *J. Control. Release* **97**: 407-19.
- Ahmed, F., P. Alexandridis & S. Neelamegham (2001) *Langmuir* **17**: 537-46.
- Caldhrara, F., Z. Hruska, G. Hurtrez, J. P. Lerch, T. Nugay & G. Riedl (1994) *Macromolecules* **27**: 1210-5.
- Matějček, P., F. Uhlík, Z. Limpouchová, K. Procházka, Z. Tuzar & S. Webber (2002) *Macromolecules* **35**: 9487-96.
- Holland, R. J., E. J. Parker, K. Guiney & F. R. Zeld (1995) *J. Phys. Chem.* **99**: 11981-8.
- Nixon, S. K, S. Hvidt & C. Booth (2004) *J. Colloid Interf. Sci.* **280**: 219-23.
- Chu, B. (1995) *Langmuir* **11**: 414-21.
- Pasquali, R.C., C. Bregni & R. Serrao (2005 a) *Acta Farm. Bonaerense* **24**: 19-30.
- Pasquali, R.C., C. Bregni & R. Serrao (2005 b) *Acta Farm. Bonaerense* (trabajo enviado para su publicación).
- Alexandridis, P., P. Holmqvist & B. Lindman (1997) *Colloid Surface* **129-130**: 3-21.
- Bahadur, P. (2001) *Curr. Sci.* **80**: 1002-7.
- Alexandridis, P., U. Olsson, B. Lindman (1998) *Langmuir* **14** (10): 2627 -38.
- Batrakova E.V., T.Y. Dorodnych, E.Y. Klinskii, E.N. Kliushnenkova, O.B. Shemchukova, O.N. Goncharova, S.A. Arjakov, V.Y. Alakhov &

- A.V. Kabanov (1996) *Brit. J. Cancer* **74**: 1545-52.
26. Katakam, M., W.R. Ravis & A.K. Banga (1997) *J. Control. Release* **49**: 21-6.
27. Gear, A.J.L., T.B. Hellewell, H.R. Wright, P.M. Mazzaresse, P.B. Arnold, G.T. Rodeheaver & R.F. Edlich (1997) *Burns* **23**: 387-91.
28. Katakam, M., W.R. Davis & A.K. Banga (1997) *J. Control. Release* **49**: 21-6.
29. Zhang, L., D. L. Parsons, C. Navarre & U.B. Kompella (2002) *J. Control. Release* **85**: 73-81.
30. Paavola, A., I. Kilpeläinen, J. Yliruusi & P. Rosenberg (2000) *Int. J. Pharm.* **199**: 85-93.
31. M.L. Veyries, G. Couarraze, S. Geiger, F. Agnely, L. Massias, B. Kunzli, F. Faurisson & B. Rouveix (1999) *Int. J. Pharm.* **192**: 183-93.
32. Wenzel, J G.W, K.S.S. Balaji, K. Koushik, C. Navarre, S. H. Duran, C.H. Rahe & U.B. Kompella (2002) *J. Control. Release* **85**: 51-9.
33. Choi, H.G., J.H. Jung, J.M. Ryu, S.J. Yoon, Y.K. Oh & C.K. Kim (1998) *Int. J. Pharm.* **165**: 33-44.
34. Ryu, J.M., R.S.J. Chung, M.H. Lee, C.K. Kim & C.K. Shim (1999) *J. Control. Release* **59**:163-72.
35. Chang, J.Y., Y.K. Oh, H. Choi, Y.B. Kim & C. Kim (2002) *Int. J. Pharm.* **241**: 155-63.
36. Chang, J.Y., Y.K. Oh, H.S. Kong, E.J. Kim, D.D. Jang, K.T. Nam & C.K. Kim (2002) *J. Control. Release* **82**: 39-50.
37. Shin, S.C., C.W. Cho & I.J. Oh (2000) *Int. J. Pharm.* **193**: 213-18.
38. Liaw J. & Y.C. Lin (2000) *J. Control. Release* **68**: 273-82.
39. El-Kamel, A.H. (2002) *Int. J. Pharm.* **241**: 47-55.
40. Wei, G., H. Xu, P.T. Ding, S.M. Li & J.M. Zheng (2002) *J. Control. Release* **83**: 65-74.
41. Bromberg, L.E. (2001) *J. Pharm. and Pharmacol.* **53**:109-14.
42. Batchelor, H. (2004) *The Drug Delivery Companies Report*, Autumn/Winter 16-9.
43. <http://pubs.acs.org/hotartcl/cenear/970609/gels.html>
44. Bromberg, L.E. & E.S. Ron (1998) *Adv. Drug Deliv. Rev.* **31**: 197-221.
45. Jeong, B., Y.H. Bae & S.W. Kim (2002) *J. Control. Release* **63**: 155-63.
46. Jeong, B., Y.H. Bae & S.W. Kim (2000) *J. Biomed. Mater. Res.* **50**: 171-7.
47. Jeong, B., K.M. Lee, A. Gutowska & Y.H. An (2002) *Biomacromolecules* **3**: 865-8.
48. Rathi R.C. & G.M. Zentner (1999) U.S. Patent 6,004,573.
49. Zentner, G.M., R. Rathi, C. Shih, J.C. McRea, M.H. Seo, H. Oh, B.G. Rhee, J. Mestecky, Z. Moldoveanu, M. Morgan & S. Weitman (2001) *J. Control. Release* **72** (1-3): 203-15.
50. Kim, Y.J., S. Choi, J.J. Koh, M. Lee, K.S. Ko & S.W. Kim (2001) *Pharm. Res.* **18**: 548-50.