



A XI-a Conferință Națională multidisciplinară – cu participare internațională,
"Profesorul Dorin PAVEL – fondatorul hidroenergeticii românești",
SEBEȘ, 2011

SISTEME DE ELIBERARE CONTROLATA A MEDICAMENTELOR. HIDROGELURI

Violeta PAȘCALĂU, Violeta POPESCU

CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEMS. HYDROGELS

This article intends to present a review about responsive polymer systems used in controlled drug delivery applications. It was definite the concept of drug delivery as an ability to sustainable and constantly deliver the therapeutic agent, in order to solve the problem of conventional drug therapy where drug is released immediately after medication. This review gives information on polymeric materials concerning the relationship between their design and the mechanism of drug release. Hydro gels are three-dimensional, hydrophilic, polymeric network, capable of imbibing large amounts of water or biological fluids, and are used in biomedical applications. Hydro gels are stimuli-responsive materials, that can undergo abrupt volume change in response to small changes in environmental parameters: temperature, pH, ionic strength. This article discusses the classification of drug delivery systems according to the mechanism controlling the drug release, and a few words about novel polymers responsive to external applied magnetic and electric fields.

Keywords: stimulus-responsive polymers, hydrogels, controlled release drug

Cuvinte cheie: polimeri receptivi la stimuli, hidrogeluri, eliberarea controlată a medicamentelor

1. Introducere

În prezent pe plan mondial se derulează cercetări, inițiate de câteva decenii, pentru dezvoltarea unor sisteme noi de eliberare a

medicamentelor. În terapia convențională, medicamentul, imediat după administrarea în organism, este eliberat deodată, determinând creșterea rapidă a concentrației acestuia în plasma sanguină, uneori la valori care depășesc nivelul toxic (figura 1), ceea ce conduce la un conflict cu scopul urmărit, de obținere a unui efect maxim al medicamentului, cu efecte secundare minime. Progresele tehnologice în domeniul farmaceutic al terapiei medicamentoase contribuie continuu la înlocuirea acestor forme de formulare a medicamentelor cu sisteme de eliberare în mod constant și de durată a acestora. Complexitatea sistemelor biologice solicită sisteme de eliberare controlată a medicamentelor adecvate tratării individualizate și specifice fiecărei zone a organismului uman, care este sediul apariției unei disfuncționalități, precum și tipurilor de maladii care necesită tratamentul. Abordarea interdisciplinară a domeniului sistemelor de eliberare a medicamentelor va asigura în viitor terapii mai sigure și mai eficiente în tratarea afecțiunilor care ridică în prezent dificultăți serioase în privința vindecării, iar pe de altă parte se urmărește rezolvarea optimă a problemei gestionării efectelor secundare ale terapiilor medicamentoase.

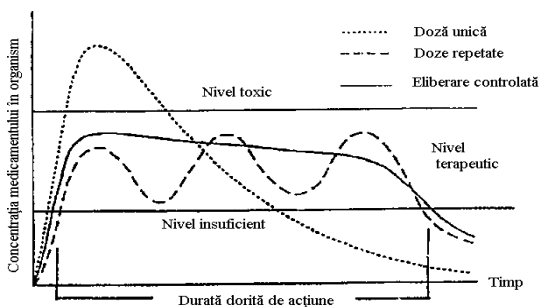


Fig. 1

Reprezentarea schematică a diferitelor moduri de eliberare a medicamentelor [7]

Din punct de vedere al structurii lor chimice, aceste sisteme complexe care permit transportul și eliberarea controlată a medicamentelor sunt combinații de polimeri, în general de origine naturală.

2. Hidrogelurile

După Peppas și colab. „hidrogelurile sunt rețele polimerice tridimensionale hidrofile capabile să înglobeze mari cantități de apă sau fluide biologice” [1]. Aceste rețele pot fi clasificate în două categorii principale, după tipul de reticulare între macromolecule, fizică sau

chimică [2]. Trebuie menționat faptul că există situații în care în cadrul aceleiași rețele de hidrogel avem de-a face atât cu reticulare fizică cât și chimică. Grație capacității lor de a îngloba cantități mari de apă, hidrogelurile se aseamănă cu țesuturile vii, ceea ce le recomandă într-o serie de aplicații biomedicale [3].

Hidrogelurile sunt materiale polimerice care nu se dizolvă în apă la temperatura și pH-ul fiziologic. Ele își măresc volumul semnificativ în mediu apos [4] și prezintă o capacitate extraordinară de a îmbiba apa (peste 20 %) într-o structură de rețea. Fiind insolubile în apă aceste rețele hidrofile tridimensionale pot reține cantități mari de apă, care nu contribuie doar la o bună compatibilitate sanguină ci menține deasemenea un anumit grad de integritate structurală și de elasticitate [5]. Grupările funcționale hidrofile cum ar fi $-OH$, $-COOH$, $-CONH_2$, și $-SO_3H$ din hidrogeluri sunt capabile să absoarbă apă fără să aibă loc dizolvarea.

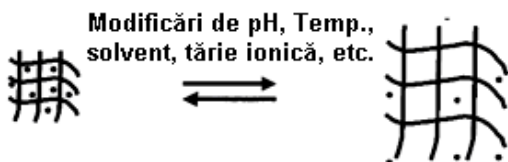


Fig. 2
Hidrogeluri
inteligente, receptive
la stimuli,
cu eliberare
modulată a
medicamentului

Hidrogelurile se pot obține din polimeri sintetici sau naturali [6]. Deși hidrogelurile provenite din polimeri naturali ar putea să nu fie suficient de rezistente mecanic, ar putea conține agenți patogeni, sau genera răspunsuri imune sau inflamatorii, ele prezintă o serie de proprietăți avantajoase, cum ar fi biocompatibilitatea, biodegradabilitatea și sunt entități recunoscutibile biologic, care sprijină activitatea celulară.

Din punct de vedere medical, cele mai importante sisteme sunt cele sensibile la temperatura și/sau pH-ul mediului în care se află. Corpul uman prezintă variații de pH de-a lungul tractului gastrointestinal precum și în anumite zone cum ar fi unele țesuturi (și formațiuni tumorale) și compartimente subcelulare .

Interacțiunile polimer-polimer și polimer-solvent suferă o variație bruscă în domenii înguste de pH sau temperatură. Aceasta este atribuită tranziției catenelor de polimer între starea compactă și cea extinsă a încolăcirii macromoleculelor de polimer (f2). În cazul polimerilor sensibili la pH, elementul cheie al sistemului este prezența

grupărilor slab acide sau bazice ionizabile, legate de o structură hidrofobă. La ionizare, catenele încolăcite se măresc foarte mult, ca urmare a repulsiilor electrostatice între sarcinile generate, anioni sau cationi [7].

Polimerii termosensibili, ca și cei receptivi la modificări de pH, se recomandă în multiple aplicații în medicină. Ei prezintă datorită structurii lor un echilibru sensibil între proprietățile hidrofobe și cele hidrofile, astfel încât modificări mici ale temperaturii în jurul temperaturii critice a soluției (CST) determină contractarea sau dilatarea, ca răspuns la reglarea interacțiunilor între catenele de polimer și mediul apos [8-10]. Temperatura critică a unei soluții se definește ca fiind temperatura la care soluția unui polimer suferă separarea dintr-o fază în două faze. În acest fel, polimerii sensibili la temperatură suferă o schimbare bruscă în volum odată cu variația temperaturii mediului deasupra sau sub temperatura critică a soluției [11]. Aceste caracteristici unice fac hidrogelurile deosebit de utile în aplicațiile biomedicale cum ar fi eliberarea controlată a medicamentelor și ingineriile tisulare [12-16].

Polimerii sensibili la pH se obțin prin legarea de scheletul polimerului a unor grupări funcționale acide sau bazice, care acceptă sau donează protoni ca răspuns la realizarea unui pH corespunzător și la schimbările tăriei ionice în mediul apos [17]. Porozitatea rețelelor acestor hidrogeluri este modificată de repulsia electrostatică. Hidrogelurile ionice care conțin grupări de acizi carboxilici sau sulfonici prezintă schimbări bruște sau lente în dinamica și echilibrul procesului de îmbibare, ca rezultat al schimbării pH-ului extern. Gradul de ionizare al acestor hidrogeluri depinde de numărul grupărilor acide existente în hidrogel, care determină intensificarea repulsiilor electrostatice între grupările carboxil încărcate negativ din diferite catene. Aceasta la rândul ei favorizează creșterea hidrofilicității rețelei și un raport de îmbibare mai mare la pH ridicat. Invers, hidrogelurile care conțin grupări bazice legate de schelet, cum ar fi aminele, ionizează și prezintă repulsiile electrostatice la pH scăzut [18].

Un alt tip nou de polimeri receptivi la schimbări de mediu rezultă prin modificarea suprafeței unei matrici polimerice prin atașarea unor catene receptive pentru producerea interfețelor receptive, prezentând comportament diferit ca răspuns la schimbări minore ale parametrilor mediului. Suprafețele se pot schimba de la hidrofobe la hidrofile [19], sau prezintă o variație a mărimii porilor [20].

Combinarea polimerilor hidrofobi-hidrofili conduce la hidrogeluri compozite cu faze separate. Amestecarea diferiților polimeri cu

conservarea proprietăților individuale în amestecul final este o cale deosebit de atractivă, puțin costisitoare și avantajoasă de obținere a materialelor structurale noi [21]. Amestecurile de polimeri rezultate prezintă proprietăți sinergice. Avantajele sistemelor de amestecuri de polimeri pentru aplicațiile de control al eliberării medicamentelor pot include fabricarea cu ușurință a dispozitivelor, manipularea proprietăților acestor dispozitive (hidratarea, viteza de degradare și rezistența mecanică), încărcarea medicamentelor și utilizarea domeniilor de fază dispersată ca microrezervoare pentru îmbunătățirea capacității de punere în libertate a medicamentelor.

3. Mecanisme de eliberare controlată a medicamentelor

Prin eliberarea controlată a medicamentelor se urmărește:

- menținerea unei concentrații constante în sânge, cu fluctuații minime, a compușilor activi terapeutic; viteze de eliberare previzibile și reproductibile de-a lungul unei perioade lungi de timp;
- protejarea compușilor bioactivi cu perioada de înjumătățire foarte scurtă;
- eliminarea efectelor secundare a reziduurilor de medicamente și dozarea frecventă;
- terapie optimizată și o mai bună tolerare de către pacienți și soluționarea problemei stabilității medicamentelor.

În funcție de scopul urmărit există mai multe tipuri de profile de eliberare controlată a medicamentelor, cele mai importante fiind ilustrate în figura 3.

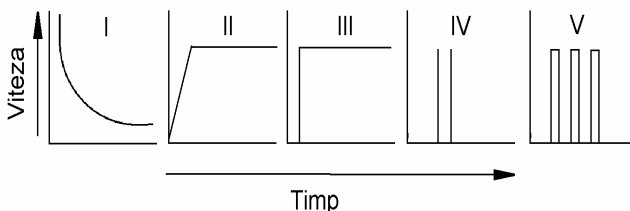


Fig. 3 Diferite tipuri de profile de eliberare a medicamentelor (Tip I) viteza de eliberare scade exponențial cu timpul, (Tip II) cinetica de ordin 0 cu viteza de eliberare constantă, (Tip III) eliberare de ordin 0 cu întârziere semnificativă, (Tip IV) eliberare pulsatilă cu întârziere, (Tip V) eliberare multiplă cu întârziere constantă între eliberări

Căile de administrare a formulărilor pe bază de hidrogeluri pot fi: transdermal, oral, nazal sau injectabil.

4. Sisteme de eliberare controlată a medicamentelor

În funcție de mecanismul de control al eliberării medicamentului, sistemele de eliberare controlată a medicamentelor se clasifică în patru categorii [22], trei dintre ele fiind reprezentate schematic în figura 4.

1. Sisteme controlate de difuzie:
 - a. Rezervoare (sisteme membrană);
 - b. Matrice (sisteme monolitice).
2. Sisteme controlate chimic:
 - a. Sisteme bioerodibile și biodegradabile;
 - b. Sisteme cu catene ramificate.
3. Sisteme activate de solvent:
 - a. Sisteme controlate osmotic;
 - b. Sisteme controlate prin îmbibare.
4. Sisteme cu eliberare modulată

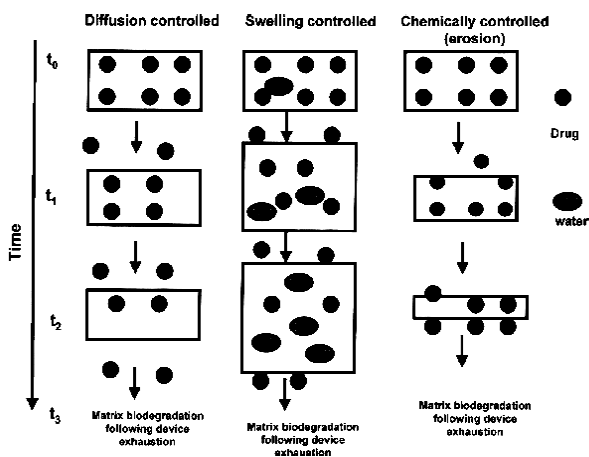


Fig. 4 Schema a trei mecanisme de eliberare controlată a medicamentelor dintr-o matrice polimerică

Pe lângă polimerii sensibili la temperatura, pH-ul sau tăria ionică a mediului în care se află, s-au afirmat recent polimerii receptivi la câmpurile electrice și magnetice aplicate în exterior, utilizați în noile tehnici de diagnosticare a tumorilor corelate cu tulburările fiziologice.

Nanoparticule de oxid de fier, denumite „magnetosomi”, încapsulate în polimeri naturali sau sintetici, sunt folosite ca agenți de depistare în microscopia de baleiaj laser [7].

5. Concluzii

Hidrogelurile polimerice, cu diferite compoziții și structuri, cu proprietăți fizico-chimice noi, constituie o categorie de materiale cu aplicații promițătoare ca transportori de medicamente pentru diferite tehnologii de eliberare controlată a medicamentelor, introducerea lor în circuitul comercial fiind rodul unei activități interdisciplinare susținute și responsabile.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., *Hydrogels in pharmaceutical formulations*, Eur. J. Pharm. Biopharm.50, pag. 27-46, 2000.
- [2] Clark, A.H., Ross-Murphy, S.B., *Structural and mechanical properties of biopolymer gels*, Adv. Polym. Sci. 83, 57-192,1987.
- [3] Hoffmann, A.S., *Hydrogels for biomedical applications*, Adv. Drug Deliv. Rev. 54, 3-12, 2002.
- [4] Peppas, N.A., Huang, Y., Torres-Lugo, M., Ward J., Zhange, H.J., *Physiochemical foundation and structure design of hydrogel in medicine and biology*. Annu Rev Biomed Eng 2, 9–29, 2000.
- [5] Lingyun, C., Zhigang, T., Yumin, D., *Synthesis and pH sensitivity of carboxymethyl chitosan based polyampholyte hydrogel for protein carrier matrices*, Biomaterials, 25, 3725–32, 2004.
- [6] Li, J., Wang, Q., Shahani, S., Sun, D.D.D., Sharma, B., Elisseeff, J. H., *Biodegradable and photocrosslinkable polyphosphoester hydrogel*, Biomaterials 27, 1027–34, 2006.
- [7] Bajpai, A.K., Shukla, Sandeep, K., Bhanu, S., Kankane, S., *Responsive polymers in controlled drug delivery*, Progress in Polymer Science 33, 1088-1118, 2008.
- [8] Ebara, M., Yamato, M., Hirose, M., Aoyagi, T., Kikuchi, A., Sakai, K., *Copolymerization of 2-carboxyisopropylacrylamide with Nisopropylacrylamide accelerates cell detachment from grafted surfaces of reducing temperature*, Biomacromolecules, 4, 344–9, 2003.
- [9] Schmoljohann, D., Oswald, J., Jorgensen, B., Nitschke, M., Beyerlein, D., Werner, C., *Thermo-responsive PNIPAAm-g-PEG films for controlled cell detachmen*., Biomacromolecules 4, 1733–9, 2003.
- [10] Liu, S.Q., Yang, Y., Liu, X.M., Tong, Y.W., *Preparation and characterization of temperature-sensitive poly(N-isopropylacrylamide)-b-poly(d,lactide) microspheres for protein delivery*, Biomacromolecules 4, 1784–93, 2003.

- [11] Xu, F., Kang, E., Neoh, K., *pH - and temperature - responsive hydrogels from crosslinked triblock copolymers prepared via consecutive atom transfer radical polymerizations*. *Biomaterials* 27, 2787–97, 2006.
- [12] Wu, J.Y., Liu, S.Q., Heng, P.W.S., Yang, Y.Y., *Evaluating proteins release from and their interactions with thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels*, *J. Control Release* 102, 361–72, 2005.
- [13] Zhang, X.Z., Lewis, P.J., Chu, C.C., *Fabrication and characterization of a smart drug delivery system: microspheres in hydrogel*, *Biomaterials* 26, 3299–309, 2005.
- [14] Hoffman, A.S., *Applications of thermally reversible polymers and hydrogels in therapeutics and diagnostics*, *J Control Release* 6, pag. 297–305, 1987.
- [15] Christopher, S.B., Peppas, N.A., *Pulsatile local delivery of thrombolytic and antithrombotic agents using poly (N-isopropylacrylamide-comethacrylic acid) hydrogels*, *J Control Release* 39, pag. 57–64, 1996.
- [16] Racum, H.V., Okano, T., Kim, S.W., *Growth factor release from thermally reversible tissue culture substrates*, *J Control Release* 55, pag. 121–30, 1998.
- [17] Langer, R., Peppas, N.A., *Advances in biomaterials, drug delivery and Bionanotechnology*, *AIChE J.* 49, 2990–3006, 2003.
- [18] Zhang, R., Tang, M., Bowyer, A., Eisenthal, R., Hubble, J., *A novel pH and ionic strength-sensitive carboxymethyl dextran hydrogel*, *Biomaterials* 26, 4677–83, 2005.
- [19] Uhlmann, P., Houbenov, N., Stamm, M., Minko, S., *Surface functionalization by smart binary polymer brushes to tune physico-chemical characteristics at biointerfaces*, *E-Polymers* 75, 1–10, 2005.
- [20] Geismann, C., Ulbricht, M., *Photoreactive functionalization of poly(ethylene terephthalate) track-etched pore surfaces with 'smart' polymer systems*, *Macromol Chem Phys* 206, 268–81, 2005.
- [21] Yoo, M.K., Sung, Y.K., Lee, Y.M., Cho, C.S., *Effect of polyelectrolyte on the lower critical solution temperature of poly (N-isopropylacrylamide) in the poly(NIPAAm-co-acrylic acid) hydrogel*, *Polymers* 41, 5713–9, 2000.
- [22] Peppas, N.A., Khare, A.R., *Preparation, structure and diffusional behaviour of hydrogels in controlled release*, *Adv. Drug Delivery Rev.* 11, 1-35, 1993.

Drd. Violeta PAȘCALĂU
 cerc. șt. princ Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca
 e-mail: violetapascalau@yahoo.com

Prof.Dr.Ing. Violeta POPESCU
 Facultatea de Știința și Ingineria Materialelor și Mediului
 Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca
 e-mail:violeta.popescu@chem.utcluj.ro