

## El Dextrano como Soporte para la Administración Controlada de Fármacos

Julieta CORO\*

*Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar (ICIDCA),  
Vía Blanca 804, San Miguel del Padrón, CP 4026, Ciudad de La Habana, Cuba.*

---

**RESUMEN.** Se presenta una revisión sobre el uso del dextrano como soporte para la dosificación controlada de fármacos, con el objetivo de mostrar las tendencias actuales en esta temática. Se exponen las características generales de los sistemas de liberación controlada y los usos específicos del dextrano como soporte de estos sistemas.

**SUMMARY.** "Dextran as carrier for controlled release drugs". The present trends in the use of dextran as carrier for the controlled dosification of pharmaceuticals are presented. The general characteristics of the controlled release systems and the dextran specific uses as carrier for these systems are discussed.

---

### INTRODUCCIÓN

El dextrano es un polisacárido conocido desde fines del siglo XIX y sus métodos de obtención, características químico-físicas y reactividad química han sido ampliamente estudiadas. Este compuesto y sus derivados se han aplicado en campos muy diversos de la medicina, la industria química y petrolera, lo que los ha convertido en compuestos de mucho interés <sup>1</sup>.

Entre los derivados más importantes del dextrano y de gran aplicación en la actualidad se encuentran el dextrano clínico (PM = 75.000 daltons, empleado como expansor del plasma sanguíneo <sup>1</sup>), el ferridextrano (PM = 5.000 daltons, utilizado para la prevención y terapia causada por la deficiencia de hierro en el organismo <sup>1</sup>) y el sulfato de dextrano (análogo de la heparina como producto químico en terapias antivirales <sup>1</sup>).

Una de las aplicaciones más importantes y novedosas de este polisacárido es el uso de sus hidrogeles. Estos son definidos como aquellos polímeros hidrofílicos que se hinchan en contacto con el agua sin llegar a disolverse, formando materiales blandos y elásticos <sup>2</sup>, que han sido muy empleados como soporte para la obtención de fármacos de acción sostenida.

**PALABRAS CLAVE:** Dextrano, Fármacos de acción sostenida, Hidrogeles.

**KEY WORDS:** Dextran, Controlled Release, Hydrogels.

\* E-mail: icidca@ceniai.inf.cu.

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión bibliográfica acerca de las aplicaciones del dextrano en la obtención y el estudio de fármacos de liberación controlada. Además se exponen las principales características que identifican a los sistemas de acción sostenida.

### **GENERALIDADES SOBRE LOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA**

El empleo correcto de un fármaco exige la utilización de niveles apropiados de concentración del mismo durante un tiempo más o menos prolongado. Sin embargo, las técnicas convencionales generalmente utilizadas en la aplicación de un fármaco hacen que tengan lugar variaciones en la concentración de éstos una vez que se ha aplicado una dosis determinada. En efecto: una vez suministrada la dosis, la concentración del fármaco sube rápidamente, para disminuir exponencialmente con posterioridad debido a que la sustancia activa puede ser eliminada o metabolizada. De esta forma es posible que la concentración del fármaco alcance valores inferiores a los necesarios para que éste sea efectivo, lo que obliga a la aplicación de mayores dosis para poder mantener su concentración dentro del nivel óptimo durante el tiempo necesario. Esto tiene el riesgo de que la concentración del mismo supere el nivel mínimo de toxicidad, ocasionando con ello efectos nocivos para los organismos vivos donde se aplica. Este comportamiento hace que los sistemas convencionales de dosificación puedan dar lugar a períodos alternativos de ineficiencia o de toxicidad, hecho que es particularmente problemático si están muy próximos los niveles mínimos de toxicidad e inefectividad.<sup>2</sup>

Estos inconvenientes han exigido el desarrollo de nuevas técnicas para la administración de fármacos, encaminadas a conseguir que con una única dosis la concentración del mismo en el organismo donde se aplique se mantenga durante el tiempo necesario fuera de los límites extremos de ineficiencia y toxicidad.

Una de las vías más eficientes para eliminar gran parte de los inconvenientes citados es el empleo de materiales como soporte de fármacos. Las principales ventajas de estos sistemas de liberación controlada son los siguientes:<sup>2</sup>

a) Los niveles del fármaco se mantienen de manera continua en el intervalo terapéutico deseado.

b) Los efectos no deseados derivados de un rápido metabolismo o una dosis excesiva pueden reducirse e incluso eliminarse mediante una administración local a partir de un sistema con estas características.

c) Los fármacos que presentan generalmente *in vivo* tiempos cortos de vida media pueden protegerse frente a la degradación.

d) El aprovechamiento del fármaco es más eficaz y por tanto el costo del mismo es inferior.

No obstante, estos sistemas también presentan algunas desventajas:<sup>2</sup>

a) Toxicidad o falta de biocompatibilidad del material polimérico usado

b) Formación de productos secundarios nocivos procedentes del polímero, si éste es biodegradable

c) Alto costo de una determinada formulación polímero-fármaco, debido al precio del polímero o a su procedimiento de obtención.

En estos sistemas el fármaco se une covalentemente a un polímero portador adecuado. Estas moléculas son tan grandes que difunden lentamente a través del

sistema biológico, contrariamente a lo que ocurre con los medicamentos, por ser estos de tamaño micromolecular. Consecuentemente los fármacos son muy difíciles de suministrar en un organismo o tejido localizado, no siendo así para el caso de los sistemas polímero-fármaco. Estos últimos son frecuentemente absorbidos por la interfase y la unión de la parte farmacéutica puede producir un biopolímero con distinto comportamiento farmacológico. Estos polímeros portadores de fármacos tienen propiedades muy favorables como terapia sostenida, liberación lenta y actividad prolongada.

En ciertas ocasiones, la unión directa del fármaco a la cadena polimérica da lugar a una reducción e inclusive a una anulación de la actividad biológica. Por esta razón, frecuentemente se emplea un espaciador para separar el compuesto bioactivo de la cadena principal y de esta forma también facilitar la ruptura del enlace polímero-fármaco.

Generalmente es necesario activar el polímero para unirlo al fármaco. Esto se debe a que los grupos hidroxilos que presenta el dextrano no son suficientemente activos frente a la mayoría de los grupos funcionales terminales de los fármacos, lugar por donde se produce la unión fármaco-polímero. Las uniones más frecuentes se llevan a cabo mediante grupos éster, amida, uretano, tioéster, imida o hidrazona. La unión por enlaces de éster o amidas, susceptibles a hidrólisis en el organismo, permite una liberación lenta del mismo y por tanto una mayor duración de la actividad.

### **UTILIZACIÓN DEL DEXTRANO COMO PORTADORA DE FÁRMACOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA**

El dextrano ha sido el polisacárido más extensamente usado en la preparación de fármacos con salida controlada<sup>3-50</sup>. Esto se debe a sus excelentes propiedades, tales como hidrofiliidad, solubilidad en agua y a que su estructura molecular resulta inocua y es completamente metabolizable por el organismo. Además los polisacáridos también poseen una alta capacidad de unión a moléculas bioactivas debido a la presencia de una gran cantidad de grupos hidroxilos disponibles para la derivatización.

Uno de los aspectos más importantes a considerar es el peso molecular del polímero que se va a utilizar como soporte. Esto se debe a que mediante el control de este parámetro es posible regular a través de qué tipo de membranas puede pasar el fármaco, si es excretado por el riñón, o si es acumulado en los vasos linfáticos, el hígado u otros órganos. En el caso del dextrano el rango de pesos moleculares más empleado es de 40.000 a 70.000 daltons<sup>3-14</sup>.

Los métodos más comunes utilizados para derivatizar al dextrano antes de unirlo con el fármaco se indican a continuación.

#### ***Oxidación con periodato***<sup>12,15-20</sup>

Es un método muy adecuado para la sustitución de los grupos hidroxilos de un polisacárido por grupos aldehídicos. La reacción puede llevarse a cabo en medio acuoso y el grado de activación se puede variar fácilmente ajustando la cantidad de periodato añadida. El derivado obtenido puede aislarse y almacenarse en

seco sin que ocurra una reacción reversible. Esta reacción causa una significativa disminución del esqueleto del polisacárido. El método se ha utilizado específicamente cuando se desean unir al dextrano fármacos con grupos amino terminales.

#### **Activación con cloroformiato** <sup>3,7,8,18,19</sup>

Con este método se forman dos estructuras carbonadas diferentes. No es conveniente aplicarlo a gran escala debido a las condiciones de disolución requeridas para evitar uniones por entrecruzamientos.

#### **Empleo de cianohalógenos** <sup>10,11,17,19,21</sup>

El cianohalógeno más utilizado es el bromuro de cianógeno. Con este método se forman como intermediarios imidocarbonatos cíclicos que son muy estables, los que reaccionan con nucleófilos para formar ésteres de imidocarbonatos.

Otros métodos de activación reportados en la literatura son el uso de epihalohidrinás <sup>18,22</sup>, la succinilación <sup>3,5,18</sup> y el empleo de dextranos esterificados <sup>3,4,14,22-24</sup>.

Entre los fármacos conjugados con dextrano más importantes consignados en la literatura se encuentran la benzocaína <sup>3</sup>, la aspirina <sup>4,6</sup>, la nistatina <sup>13</sup>, el naproxeno <sup>15,44</sup>, la procainamida <sup>16</sup>, el metronidazol <sup>16</sup>, la nicotinamida <sup>45</sup> y la estreptomina <sup>46</sup>.

También se han estudiado ampliamente los conjugados dextrano-fármacos que presentan actividad antitumoral <sup>12,20,22,25-31</sup> y medicamentos para enfermedades infecciosas <sup>32</sup>, hepáticas <sup>33</sup> y para el tratamiento de afecciones del colon <sup>11,14,21,34-37</sup>. Asimismo, se han unido al dextrano otros sistemas más complejos, tales como liposomas <sup>38</sup>, péptidos biológicamente activos <sup>39</sup>, anticuerpos monoclonales <sup>22,28</sup> y otras proteínas <sup>39-43</sup>.

### **CONCLUSIONES**

El empleo de soportes poliméricos en la obtención de fármacos de acción sostenida ha cobrado una gran importancia y probablemente lo seguirá haciendo en el futuro, debido a las ventajas que presentan estos sistemas. Es por esto que a nivel mundial cada día son más los grupos multidisciplinarios dedicados a esta temática.

En el caso del dextrano se evidencia mediante esta revisión la gran cantidad y diversidad de sistemas biológicamente activos que se han unido a este polisacárido para lograr una adecuada dosificación. También se demuestra la necesidad de activar el soporte antes de unirlo con el compuesto bioactivo.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Whistler, R.L. (1963) *Methods in carbohydrate chemistry*, Academic Press, New York, págs. 118-31
2. Arranz, F. & M. Sánchez-Chaves (1986) *Rev. Plast. Mod.* **52**: 637-46
3. Arranz, F., M. Sánchez-Chaves & J.C. Ramírez (1992) *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **13**: 403-7

4. Sánchez-Chaves, M., F. Arranz & M.C. Díaz (1989) *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **10**: 431-3
5. Arranz F., M. Sánchez-Chaves & J.C. Ramírez (1992) *Angew. Makromol. Chem.* **194**: 79-89
6. Sánchez-Chaves, M., F. Arranz & M.C. Díaz (1989) *Makromol. Chem.* **190**: 2391-6
7. Ramírez, J.C., M. Sánchez-Chaves & F. Arranz (1993) *Angew Makromol. Chem.* **206**: 77-85
8. Sánchez Chaves, M. & F. Arranz (1985) *Makromol. Chem.* **186**: 17-29.
9. Crepon, B., F. Maillet, M.D. Kazatchkine & J. Jozcjonvicz (1987) *J. Biomaterials* **8**: 248-53
10. Kareo, Y., Y. Fujihara, T. Tanaka, K. Ogawa, K. Fujita & S. Iguchi (1989) *Int. J. Pharm.* **57**: 263-72
11. Hovgaard, L. & H. Brondsted (1995) *J. Controlled Release* **36**: 159-66
12. Bapat, N. & M. Boroujerdi (1993) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **19**: 2651-65
13. Domb, A.J., G. Linden, I. Polacheck & S. Benita (1995) *Proc. Control. Release Soc.* **22**: 744-5.
14. McLeod, A.D., D.R. Friend & T.N. Tozer (1993) *Int. J. Pharm.* **92**: 105-14
15. Azori, M., J. Pato, E. Csakvari & F. Tudos (1986) *Makromol. Chem.* **187**: 2073-80
16. Schacht, E., J. Vermeensch, F. Vandoorne, R. Vercauteren & J.P. Remon (1985) *J. Controlled Release* **2**: 245-56
17. Molteni, L. (1985) *Methods Enzymol.* **112**: 285-98
18. Schacht, E.H. (1987) *Prog. Biothechnol.* **3**: 389-400
19. Schacht, E.H., R. Vercauteren & S. Vansteenkiste (1988) *J. Bioact. Compact. Polym.* **3**: 72-80
20. Munechika, K., Y. Sogame, N. Kishi, Y. Kawabata, Y. Ueda & K. Yuamanouchi (1994) *Biol. Pharm. Bull.* **17**: 1193-8
21. Kaneo, Y., K. Ogawa, T. Tanaka, Y. Fujihara & S. Igushi (1994) *Biol. Pharm. Bull.* **17**: 1379-84
22. Brich, Z., S. Ravel, T. Kissel, J. Fritsch & A. Schoffmann (1992) *Control. Release* **19**: 245-57.
23. Larsen, C. & M. Johansen (1989) *Acta Pharm. Nord.* **1**: 57-66
24. Katre, N.V. (1993) *Adv. Drug Delivery Rev.* **10**: 91-114
25. Takakura, Y., M. Hashida (1995) *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **18**: 207-31
26. Hashida, M. & Y. Takakura (1994) *J. Control. Release* **31**: 163-71
27. Pietersz, G.A., A. Rowland, M.J. Smyth & I.F.C. McKenzie (1994) *Adv. Immunol.* **56**: 301-87
28. Li, L., Y. Zhang, Q. Lin, C. Li & M. He (1995) *Chim. Med. J.* **108**: 764-8
29. Takakura, Y., T. Fujita, M. Hashida & H. Sezaki (1990) *Pharm. Res.* **7**: 339-46
30. Onishi, H., P. Pithayanukul & T. Nagai (1990) *Drug Des. Deliv.* **6**: 273-80
31. Tabata, Y. & Y. Ikada (1990) *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Sys.* **7**: 121-48
32. Kirsh, R. (1993) *Proc. Control. Release Soc.* **20**: 188-9
33. Nishikawa, M., A. Kamijo, T. Fujita, Y. Takakura, H. Sezaki & M. Hashida (1993) *Pharm. Res.* **10**: 1253-61
34. Larcen, C., E. Harboe, M. Johansen & H.P. Olesen (1989) *Pharm. Res.* **6**: 995-9.
35. McLeod, A.D., D.R. Friend & T.N. Tozer (1994) *J. Pharm. Sci.* **83**: 1284-88
36. Bronsted, H., L. Hovgaard & L. Simonsen (1995) *S.T.P. Pharm. Sci.* **5**: 65-9
37. Bronsted, H., L. Hovgaard & L. Simonsen (1995) *S.T.P. Pharm. Sci.* **5**: 60-4
38. Ghosh, P.C. & B.K. Bachhawat (1992) *J. Liposomes Res.* **2**: 369-82
39. Burnham, N.L. (1994) *Am. J. Hosp. Pharm.* **51**: 210-8
40. Cheland, J.L. & A.J.S. Jones (1995) *Proc. Control. Release Soc.* **22**: 514-5

41. Borchert, J.C.H., M.J. Van-Soest & W.E. Hennink (1994) *Proc. Control. Release Soc.* **21**: 306-7
42. Herman, S., G. Persijn, J. Vandekerckhove & E. Scharcht (1993) *Bioconjugates Chem.* **4**: 402-5
43. Hennink, W.E., H. Talsma, J.C.H. Borchert, S.C. DeSmedt & S. Demeeter (1996) *J. Control. Release* **39**: 47-55
44. Larsen, C. (1989) *Int. J. Pharm.* **51**: 233-40
45. Hashida, M., M. Nishikawa & Y. Takakura (1995) *J. Controlled Release* **36**: 99-107
46. Schacht, E., S. Vansteenkiste, J. Loccufier & D. Permentier (1990) *Polym. Prep. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* **31**: 717-8
47. Mocanu, G., A. Airinei & A. Carpov (1994) *S.T.P. Pharma. Sci.* **4**: 287-91
48. Coessens, V., E. Schacht & D. Domurado (1996) *J. Control. Release* **38**: 141-50
49. Fujita, T., Y. Yasuda, Y. Takakura, M. Hashida & H. Sezaki (1990) *J. Control. Release* **11**: 149-56
50. Sezaki, H., Y. Takakura & M. Hashida M. (1988) *J. Bioact. Compat. Polym.* **3**: 81-5