



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Desarrollo y caracterización de nuevos films poliméricos para la aplicación tópica de aciclovir

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Johanna Karina VALENZUELA OSES

ASESORES

José Roger JUÁREZ EYZAGUIRRE

Mónica Cristina GARCÍA SOTELO

Lima, Perú

2018

RESUMEN

El objetivo de esta investigación consistió en desarrollar y caracterizar films poliméricos cargados de aciclovir (ACI) para el tratamiento tópico del herpes simple. Complejos interpolielectrolito - fármaco (CIPEF) basados en chitosan (Ch), ácido hialurónico (AH) y aciclovir (ACI) fueron desarrollados mediante el método de *coacervación en medio acuoso* empleando una cantidad de ACI y AH suficientes para neutralizar el 50 y 10% de los equivalentes de grupos amino ionizables del chitosan, respectivamente; obteniéndose un complejo de Ch - ACI₅₀ - AH₁₀. Adicionalmente, los films fueron obtenidos utilizando el método de *casting*, mediante la adición de glicerina al 2% p/v y caracterizados posteriormente. El diámetro hidrodinámico (D_h) y el potencial zeta (PZ) de las dispersiones fueron medidos mediante espectroscopía de correlación de fotones (DLS). Complejos con y sin fármaco exhibieron tamaños de $834,3 \pm 59$ nm y $662,3 \pm 29$ nm respectivamente. El potencial zeta de los CIPEF presentaron valores de $59,6 \pm 0,79$ mV. El desplazamiento iónico, mediante la adición de NaCl 0,9%, mostró un ligero cambio en el pH debido a la liberación del grupo amino por sustitución con sodio indicando interacción iónica. Por el contrario, el agregado de glucosa al 5 % no produjo cambios. La calorimetría exploratoria diferencial (DSC) reveló ausencia de pico de fusión a 250 °C del ACI evidenciando ausencia de fármaco libre. El análisis termogravimétrico (TGA) mostró que los polielectrolitos (PE), ACI y los complejos son estables a altas temperaturas ($\sim 200^\circ\text{C}$) indicando estabilidad térmica en comparación con la mezcla física. La difracción de rayos X (Dx) y microscopía óptica de los CIPEF revelaron que los complejos no presentan picos en el difractograma, evidenciándose ausencia de fármaco (F) libre. Los films mostraron coeficiente de variación (C_v) < 5%, evidenciando un proceso de secado homogéneo y una distribución uniforme del fármaco en el film, respectivamente. *In vitro*, films presentaron una liberación controlada de ACI. En conclusión, los resultados mostraron que los films obtenidos presentan buenas propiedades y podrían constituirse en alternativas prometedoras para el tratamiento tópico del herpes.

Palabras clave: Herpes, aciclovir, complejos, polielectrolitos.

SUMMARY

Aim of this research was to develop and characterize polymeric films loaded with acyclovir (ACI) for the topical treatment of herpes. Interpolyelectrolyte complexes (IPECs) based on chitosan (Ch), hyaluronic acid (HA) and acyclovir (ACI) were developed through *coacervation in aqueous medium method* using a sufficient amount of ACI and HA to neutralize 50% and 10% of equivalent of ionizable amine groups of Ch obtaining a Ch - ACI₅₀ - HA₁₀ complex. Additionally, films were obtained using the *casting method* by the addition of glycerin 2% w/v and subsequently characterized. The hydrodynamic diameter (D_h) and the zeta potential (ZP) of the dispersions were analyzed by photon correlation spectroscopy (DLS). Complexes with and without drug exhibited sizes of 834.3 ± 59 and 662.3 ± 29 nm respectively. The zeta potential of the IPECs showed values of 59.6 ± 0.79 mV. The ionic displacement by the addition of 0.9% NaCl showed a slight change in pH due to the release of the amine group by substitution with sodium indicating ionic interaction. In contrast, the addition of 5% glucose did not produce changes. Differential exploratory calorimetry (DSC) and thermogravimetric analysis (TGA) revealed the absence of fusion peak at 250 °C of ACI showing evidence that there is no free drug. TGA showed that polyelectrolytes (PE), ACI and complexes are stable at high temperatures ($\sim 200^\circ\text{C}$) indicating a high thermal stability compared to the physical mixture. Diffraction of X-rays (Dx) and optical microscopy of the CIPEF revealed that complexes not present peaks in the diffractogram evidencing the absence of drug free. Films showed $C_v < 5\%$ evidencing homogenous drying process and uniform distribution of drug in the film respectively. In vitro, films presented controlled release of ACI. In conclusion, results showed that films have good properties and represent promising alternatives for treatment of herpes.

Keywords: Herpes, acyclovir, complexes, polyelectrolytes.