

### Síntesis y caracterización de un novedoso conjugado poliaspartamida–vanadato para un transporte eficiente y liberación controlada del metalofármaco insulino–mimético oxovanadio (IV)

El presente trabajo consistió en la síntesis y caracterización de un nuevo conjugado polímero–droga como potencial metalofármaco de uso oral en la terapia de la diabetes mellitus tipo 2. En este conjugado se emplea una poliaspartamida funcionalizada con grupos carboxílicos como vehículo polimérico para el agente activo con propiedades insulino–miméticas, oxovanadio(IV).

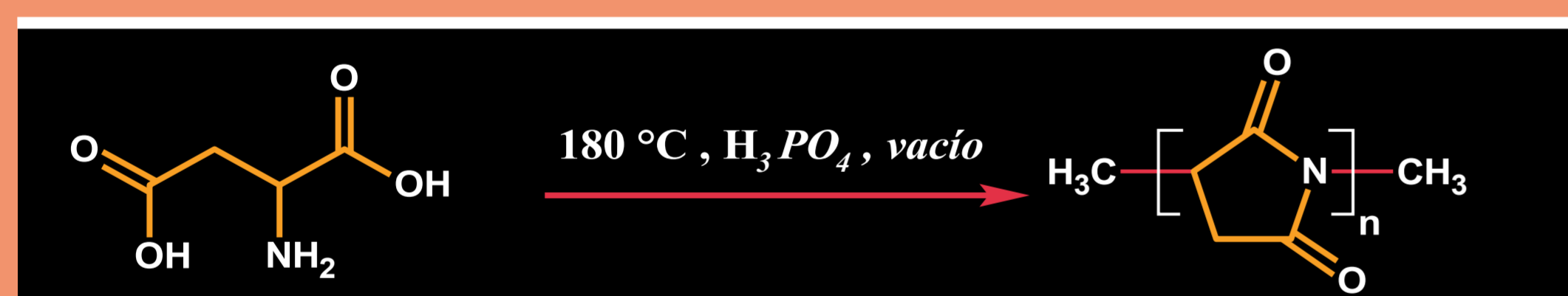
La mencionada poliaspartamida fue sintetizada en tres etapas: la inicial, que involucró una policondensación del monómero ácido aspártico a polisuccinimida (PSI); la segunda, una aminólisis del PSI con 1,3–propilendiamina; y la tercera, una carboximetilación del grupo amino terminal por reacción con ácido bromoacético. La polisuccinimida, sintetizada según Neri y colaboradores, presenta un rango de peso molecular de entre 35–60 KDa, determinado por viscosimetría. Su rendimiento promedio es del 82%, mientras que los derivados amino y carboximetilo, sintetizados ambos por el método de Neuse y colaboradores, presentan 56% y 65% de rendimiento, respectivamente. Estos tres polímeros fueron caracterizados por espectroscopías de Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$ , COSY, HSQC) e Infrarroja (FT-IR).

Este vehículo polimérico cumple con los criterios básicos de un conjugado polímero–droga efectivo al ser hidrosoluble, biodegradable y no tóxico. Su diseño incluye una serie de características deseables, entre las que destacan la presencia del grupo propilenoamino como espaciador y grupos ligantes mono y di carboximetilados. Estos últimos, gracias a la formación de un anillo quelato de ocho miembros, son capaces de complejar más efectivamente al catión vanadilo, lo que se pudo

#### SÍNTESIS DEL VEHÍCULO POLIMÉRICO POLI(B,SS-D,L-[N-(3-DI(CARBOXIMETIL) AMINOPROPIL)-ASPARTAMIDA]-CO-[N-(3-CARBOXIMETIL)-AMINOPROPIL)-ASPARTAMIDA])

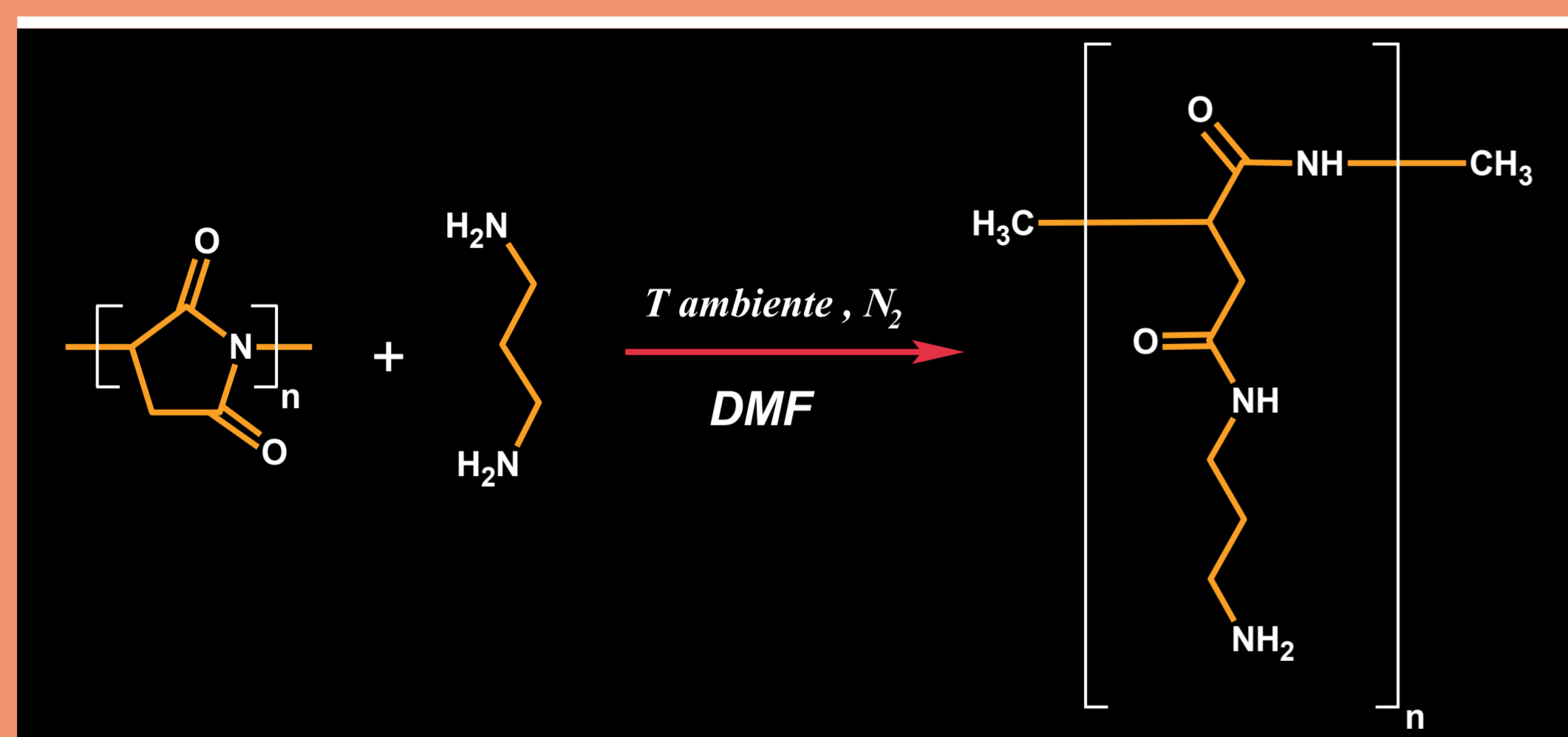
##### 1 RA ETAPA

##### POLICONDENSACIÓN DEL ÁCIDO ASPÁRTICO A POLISUCCINIMIDA



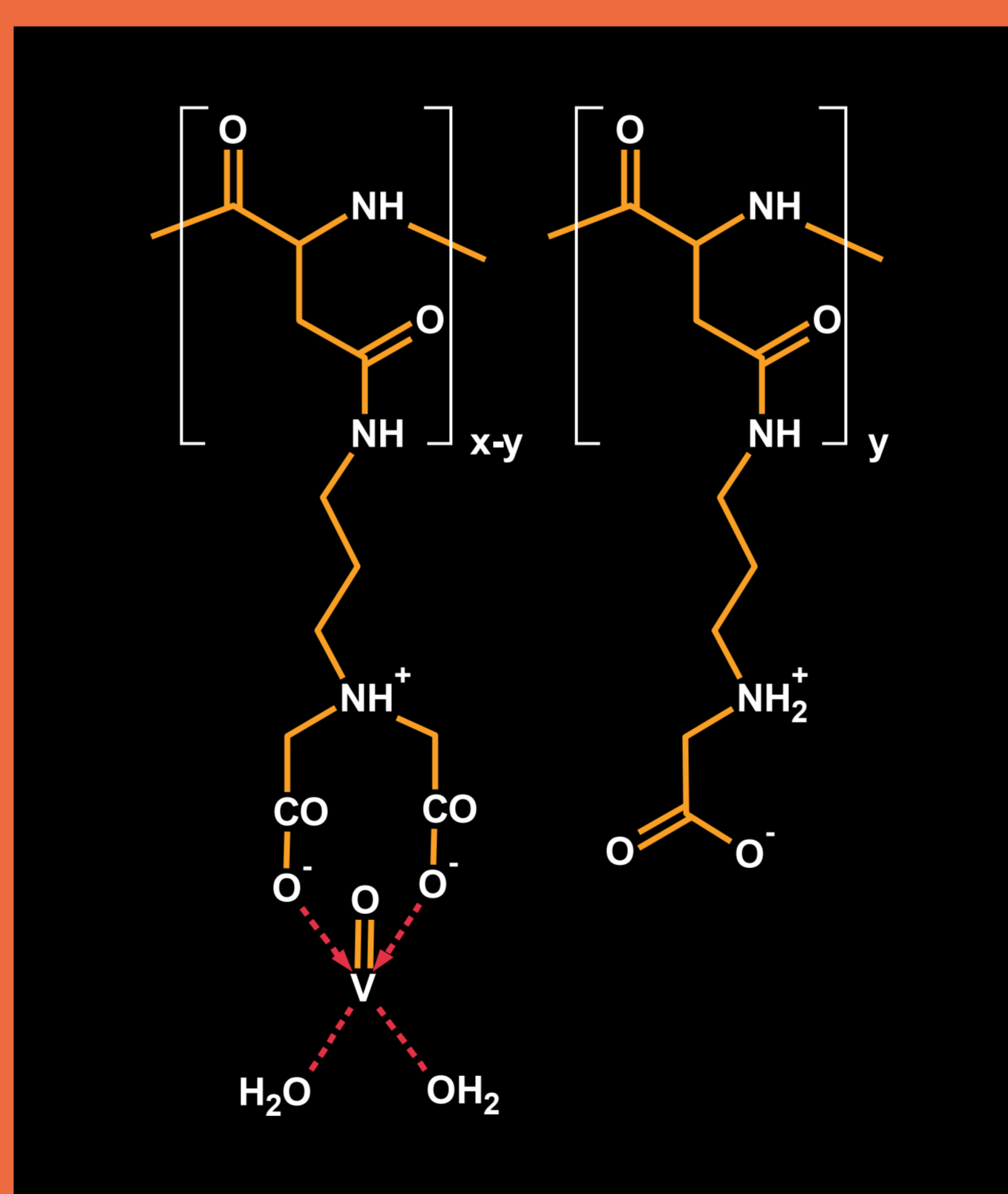
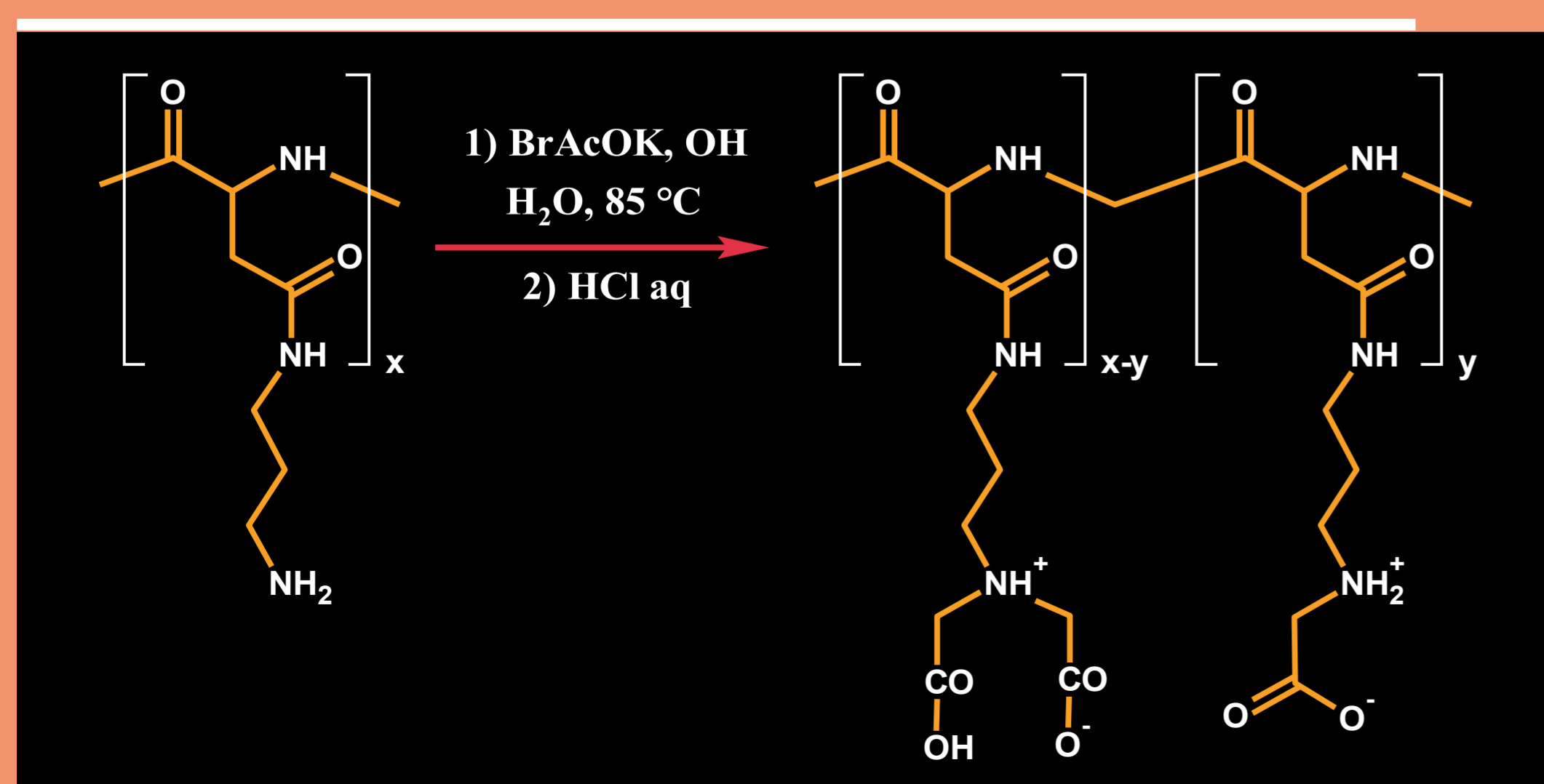
##### 2 DA ETAPA

##### AMINÓLISIS DE LA POLISUCCINIMIDA CON 1-3-PROPANODIAMINA

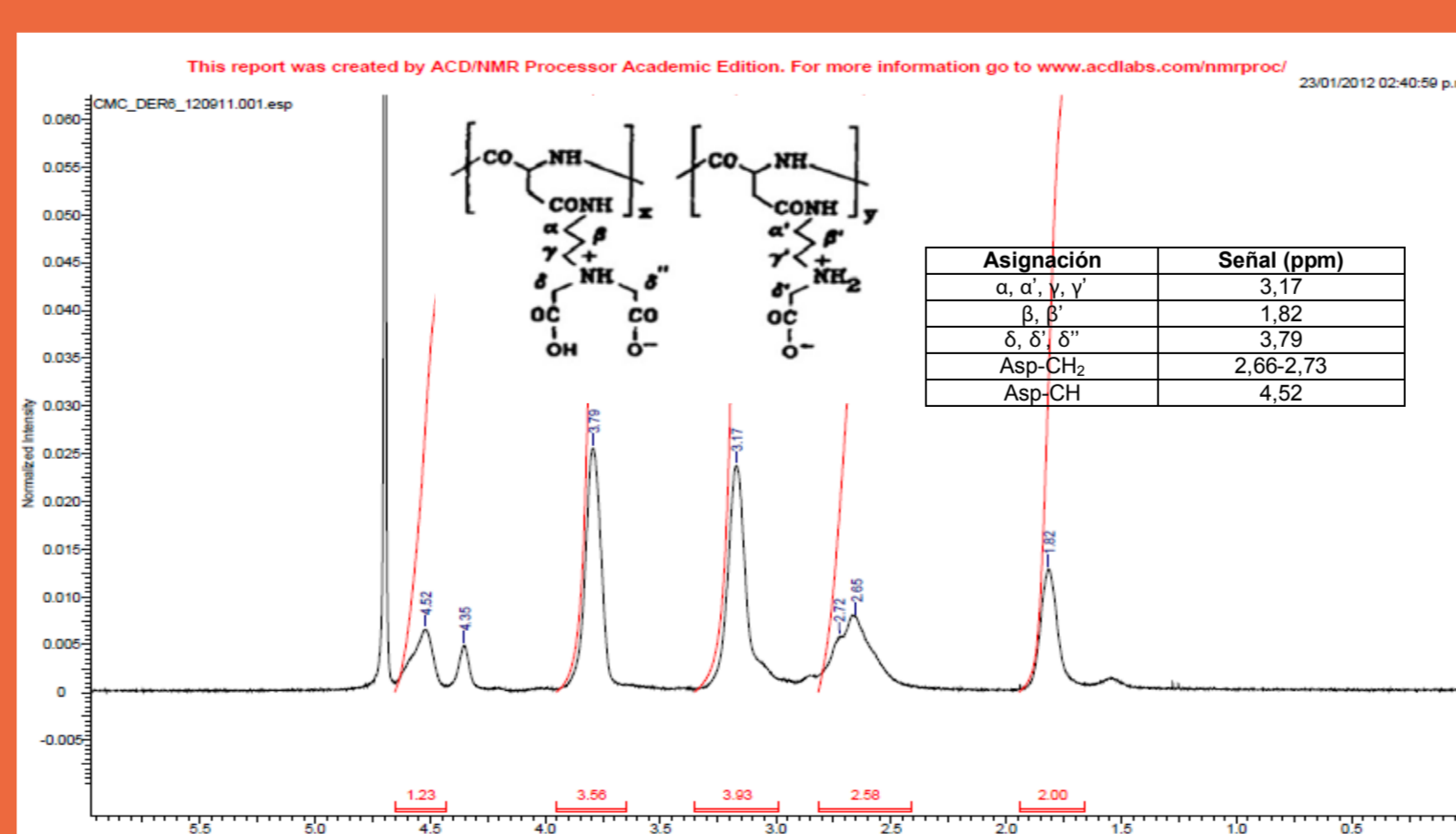


##### 3 RA ETAPA

##### CARBOXIMETILACIÓN DEL AMINO TERMINAL



Conjugado de la poliaspartamida funcionalizada con el agente antidiabético oxovanadio (IV).



Espectro  $^1\text{H-RMN}$  de la poliaspartamida funcionalizada empleada como vehículo polimérico.

INVESTIGADORA RESPONSABLE

Carla Ximena Galli Rigo–Righi

ASISTENTES DE INVESTIGACIÓN

Christian Murga Cotrina y Nora Alvino De la Sota

INVESTIGAPUCP

2013

VIII EXPOSICIÓN DE INVESTIGACIÓN

comprobar experimentalmente. Por otro lado, se estima que el peso molecular del vehículo polimérico se encuentre dentro del rango de 25–50 KDa, adecuado para evitar una rápida excreción renal del conjugado y mantenerlo suficiente tiempo en el organismo para que ejerza cabalmente su acción terapéutica.

El conjugado polímero–oxovanadio fue sintetizado tomando como referencia la síntesis del poliglutamato de vanadilo, realizada por Sakurai y colaboradores. Para determinar las condiciones ideales de síntesis, se realizaron numerosos ensayos variando, entre otros aspectos, la relación molar entre el polímero y la droga; y las concentraciones iniciales y finales del polímero y del vanadilo. El mejor resultado se obtuvo con una relación molar de 2:1 entre los meros di carboximetilados del polímero y el catión vanadilo y a concentraciones suficientemente bajas del polímero (< 1%) y del agente activo (< 5mM). Bajo dichas condiciones, el rendimiento máximo alcanzado superó el 90%. Los complejos sintetizados fueron caracterizados por espectroscopía infrarroja y su contenido de vanadio fue determinado por espectrometría de emisión óptica de plasma inductivamente acoplado (ICP). El contenido de vanadio de la síntesis optimizada fue de 5,8%.

#### FARMOCINÉTICA DE LOS CONJUGADOS POLÍMERO–DROGA LUEGO DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

