

SÍNTESIS DE MEMBRANAS NANOESTRUCTURADAS TERMOSENSIBLES DE POLI(N-ISOPROPILACRILAMIDA)-POLI(ACRILAMIDA) PARA SU USO EN LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE ÁCIDO ASCÓRBICO

M. AlatorreMeda, V.V.A. Fernández Escamilla, J.E. Puig Arévalo, J.F.A. Soltero Martínez*

*Departamento de Ingeniería Química, CUCEI, Universidad de Guadalajara, Boul. M. García Barragán # 1451
Guadalajara, Jalisco, 44430, México. * jfasm@hotmail.com*

Abstract- Los polímeros sensibles a estímulos, tales como la poli(N-isopropilacrilamida) (poli-NIPA), son fuertes candidatos para su utilización como sistemas de liberación controlada de fármacos debido a que dosifican su liberación en función de estímulos tales como la temperatura. En este trabajo se reporta la síntesis de membranas nanoestructuradas termosensibles y su uso como sistemas de liberación controlada de un fármaco (vitamina C). Las membranas nanoestructuradas son preparadas por un proceso de polimerización en dos etapas. La primera etapa consiste en la síntesis de nanopartículas poliméricas entrecruzadas por una polimerización inversa de acrilamida (AM). En la segunda etapa, las partículas son secadas y redispersadas en una solución acuosa de NIPA y polimerizada en la presencia de un agente entrecruzante. Los resultados de liberación demuestran que el coeficiente de difusión del ácido ascórbico aumenta como una función del incremento en el contenido de nanopartículas en las membranas nanoestructuradas, sin embargo este es menor que en aquellas que no contienen partículas; además, disminuye al aumentar la temperatura.

Introducción

En años recientes la ciencia de los polímeros se ha involucrado en la fabricación de dispositivos que alcanzan una liberación de drogas modulada. Aproximaciones tales como los polímeros estímulo-sensibles biodegradables y con hinchamiento controlado han recibido mucha atención. (1). Polímeros estímulo-sensibles que cambian sus estructuras y propiedades físicas en respuesta a señales externas tienen mucho campo de acción en el desarrollo de sistemas para la liberación de fármacos. Particularmente, sistemas de autorregulación pueden ser obtenidos. (2).

La Poli(NIPA) forma hidrogeles hinchados de especies entrecruzadas debido a la presencia tanto de grupos amida hidrofílicos como grupos isopropilo hidrofóbicos en sus cadenas laterales. Dichos hidrogeles son termosensibles y una dramática transición de hinchamiento ocurre a temperaturas menores a la temperatura crítica de solución (*LCST* de sus siglas en ingles), o también conocida como *temperatura de colapsamiento*. Debajo de esta temperatura el gel está hinchado e hidratado, además es hidrofílico; mientras que arriba de ella el gel colapsa y se deshidrata exhibiendo un estado hidrofóbico.

Hidrogeles de PoliNIPA han demostrado tener una *LCST* de 32°C, pero cuando se copolimerizan con co-monómeros hidrofílicos tales como la AM presentan una temperatura de colapsamiento mayor. Estos hidrogeles han sido aplicados como un material funcional para el control de la velocidad de liberación de drogas (3). Hidrogeles sensibles a la temperatura covalentemente entrecruzados tales como los polímeros PoliNIPA/PoliAM son quizá la clase más extensamente estudiada de sistemas poliméricos con sensibilidad a su ambiente en la liberación de drogas (4-6).

En este trabajo se reporta la síntesis y caracterización de membranas nanoestructuradas termosensibles de poliNIPA cargadas con nanopartículas de poliAM preparadas por un proceso de polimerización de dos etapas. Además se reporta su aplicación como mecanismos de liberación controlada de ácido ascórbico.

Sección experimental

Las membranas nanoestructuradas se prepararon por medio de un proceso de polimerización en dos etapas. En la primera etapa se sintetizaron nanopartículas de PoliAM por medio de una polimerización en microemulsión inversa a 55 °C utilizando Tolueno (fase continua), AM (monómero), N-N-Metilenbisacrilamida (entrecruzante), AIBN (iniciador), AOT (surfactante) y agua bidestilada. En la segunda etapa, las nanopartículas de poliAM se redispersan en una solución acuosa de poliNIPA y se polimeriza en presencia de 1 % de KPS y N-N-Metilenbisacrilamida con respecto del monómero como iniciador y agente entrecruzante respectivamente y N,N,N,N-tetrametiletilendiamida como acelerador. El diámetro promedio de las nanopartículas fueron medidas en un dispersor cuasielástico de luz (QLS).

Se prepararon cinco composiciones del sistema anterior con las siguientes proporciones PoliNIPA/PoliAM en por ciento masa: 100/0, 90/10, 80/20, 70/30 y 60/40. Las polimerizaciones se realizaron entre dos placas de vidrio con un espesor de 0.824 mm, las cuales se colocaron en un sonificador por cinco minutos a una temperatura inferior a 20°C y se polimerizó a 22°C.

Además de membranas, también se polimerizaron hidrogeles en forma de cilindros con las mismas composiciones en ampollitas a condiciones similares para realizar las mediciones de hinchamiento. Tanto las membranas como los cilindros se lavaron con agua bidestilada por dos semanas con el fin de eliminar posibles trazas de monómero.

Las cinéticas de hinchamiento se realizaron midiendo los diámetros de los hidrogeles por medio de una cámara de video. Considerando que los hidrogeles presentan isotropía en su hinchamiento; es decir, tienen el mismo crecimiento en todas direcciones.

El hinchamiento en función de los diámetros que a su vez son función del tiempo es el siguiente.

$$H = \frac{\rho H_2O [d(t) - d(0)]}{mXerogel} \quad (1)$$

Las cinéticas de hinchamiento fueron ajustadas con una ecuación diferencial de segundo orden que describe que la velocidad de hinchamiento es directamente proporcional a la capacidad de hinchamiento fraccional (7):

$$\frac{dH}{dt} = k(H_\infty - H)^2 \quad (2)$$

en donde, H es el hinchamiento [$\text{mH}_2\text{O}/\text{mXerogel}$], H_∞ es el hinchamiento de equilibrio, k es la constante de hinchamiento [$\text{mXerogel}/(\text{mH}_2\text{O t})$], t es el tiempo [min].

Resolviendo la ecuación (2) y sustituyendo en (1) se obtiene el hinchamiento calculado:

$$[d(t) - d(0)]^3 = \frac{k\rho H_2O [d(\infty) - d(0)]^3 t}{mX + k\rho H_2O [d(\infty) - d(0)]^3 t} \quad (3)$$

Graficando $[d(t) - d(0)]^3$ vs. t , y con los valores conocidos para cada hidrogel de mX , ρH_2O , $d(\infty)$, $d(0)$; el modelo ajusta los datos para obtener el valor de k .

Se determino el coeficiente de difusión del ácido ascórbico a través de las membranas nanoestructuradas en una celda de Franz a 25 y 30 °C. La celda se cargo con una solución saturada de ácido ascórbico (290mg/ml) y se permito la difusión a través de la membrana hacia una cámara con agua bi-distilada. Las mediciones de concentración de la cámara en donde se difunde el fármaco se determinaron en un espectrofotómetro de luz ultravioleta a una longitud de onda de 251 nm.

El coeficiente de difusión fue calculado con la primera ley de Fick para la difusión:

$$J_A = -D_{AB} \nabla C_a \quad (4)$$

en donde: J_A es el flux másico [mg/min cm²], D_{AB} es el coeficiente de difusión de un soluto A en un medio B [cm²/min], C_a es la concentración del soluto A [mg/mL].

Integrando (4) utilizando los límites correspondientes y aplicando el desarrollo reportado en (8) pero despejando para Ca_2 se tiene que:

$$Ca_2(t) = \frac{M_{AT}}{V_1 + V_2} (1 - e^{-\lambda t}) \quad (5)$$

donde, M_{AT} es la masa total de medicamento A [mg], V_1 es el volumen del que se difunde el medicamento [mL], V_2 es el volumen al que se difunde el medicamento [mL]

$$D_{AB} = \frac{\lambda L V_2}{S} \left(1 + \frac{V_2}{V_1} \right)^{-1} \quad (6)$$

La ecuación (6) permite el cálculo del coeficiente de difusión D_{AB} a partir de los datos experimentales de $Ca_2(t)$ vs. T.

Resultados y discusión

La figura 1 reporta las cinéticas de hinchamiento del hidrogel convencional (sin nanopartículas) y los hidrogeles nanoestructurados a diferentes relaciones de nanopartículas. Como se observa en la figura 1a, el hinchamiento aumenta al incrementarse la concentración de nanopartículas. En la figura 1b se muestra el ajuste del hinchamiento en función del tiempo con la ecuación (3) de un hidrogel nanoestructurado con 20 % de nanopartículas de poliAM. Como se observa en esta figura la ecuación de segundo orden predice el hinchamiento de los hidrogeles.

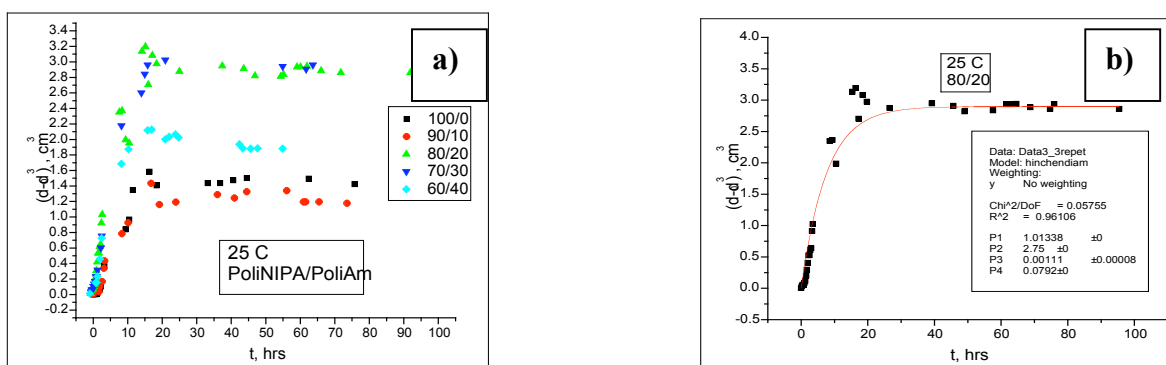


Figura 1. a) Cinéticas de hinchamiento de los hidrogeles nanoestructurados a 25 °C. b) Ajuste de datos experimentales de hinchamiento de la composición 80/20 PoliNIPA/PoliAM a 25 °C.

En la tabla 1 se reportan los parámetros obtenidos por el modelo de hinchamiento de segundo orden para el hidrogel convencional y los hidrogeles nanoestructurados medidos a 25 °C.

Composición PNIPA/PAM	d_0 (cm)	d_∞ (cm)	m_X (gX)	k (gX/gH ₂ O min)	H_∞ (gX/gH ₂ O)
100/0	1.0977	1.9552	.0983	.04017	6.4143
90/10	1.0041	1.8806	.0655	.01993	10.2805
80/20	1.0134	2.75	.0792	.00111	66.1263
70/30	.84853	2.6	.0801	.00091	67.0773
60/40	1.1117	2.58	.0632	.00187	50.0873

Tabla 1. Resultados obtenidos de las curvas de hinchamiento para las distintas composiciones de hidrogel a 25 °C

La figura 2a muestra las cinéticas de liberación del ácido ascórbico a través de las membranas nanoestructuradas de poliNIPA con nanopartículas de poliAM a 25 °C. Como se observa en esta figura, la membrana sin nanopartículas es la que difunde más ácido ascórbico, mientras que las membranas que contienen nanopartículas difunde a una menor velocidad y esta permanece constante al incrementarse la concentración de nanopartículas. En la figura 2b, se presenta el ajuste con la ecuación (5) en la cinética de liberación de ácido ascórbico a 25 °C a través de una membrana nanoestructurada con 30 % de nanopartículas.

La figura 3a muestra las cinéticas de liberación del ácido ascórbico a través de las membranas nanoestructuradas de poliNIPA con nanopartículas de poliAM a 30 °C. Aquí se muestra que la velocidad de difusión aumenta al incrementarse la concentración de nanopartículas. En la figura 2b, se presenta el ajuste con la ecuación (5) en la cinética de liberación de ácido ascórbico a 30 °C a través de una membrana nanoestructurada con 30 % de nanopartículas.

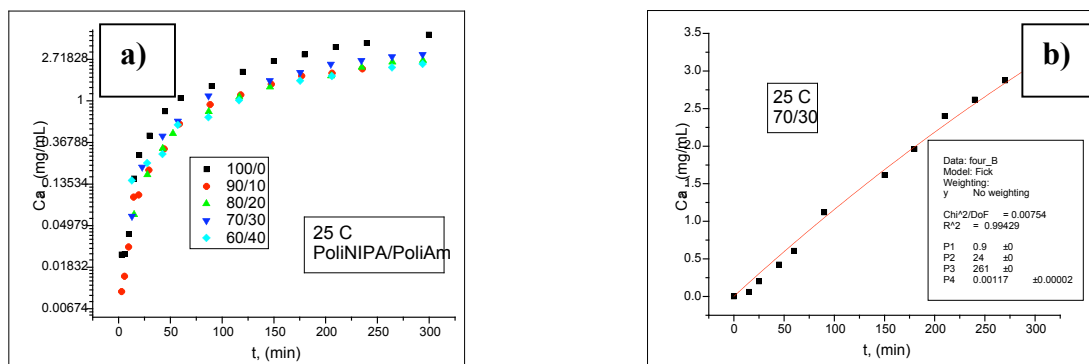


Figura 2. a) Cinéticas de liberación de ácido ascórbico a 25 °C a través de membranas nanoestructuradas b) Ajuste con la ecuación 5) de la cinética de liberación de ácido ascórbico de la membrana con 30 % de nanopartículas de poliAM a 25 °C.

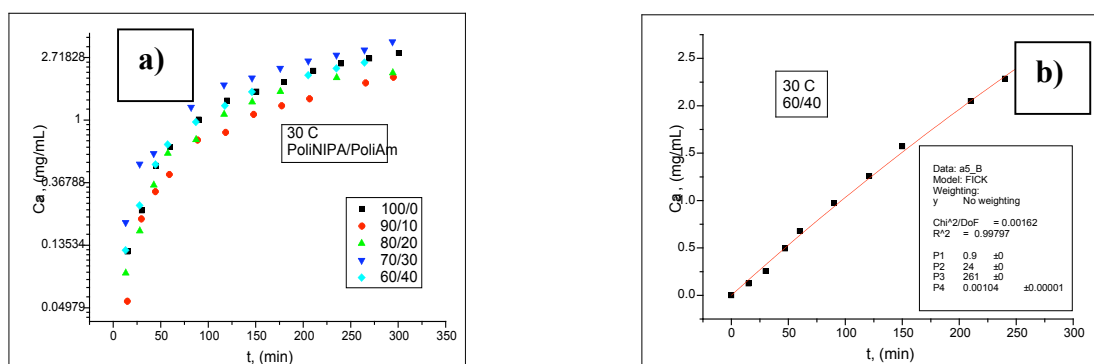


Figura 3. a) Cinéticas de liberación de ácido ascórbico a 30 °C a través de membranas nanoestructuradas b) Ajuste con la ecuación 5) de la cinética de liberación de ácido ascórbico de la membrana con 40 % de nanopartículas de poliAM a 30 °C.

En la tabla 2 se reportan los parámetros obtenidos con la ecuación de Fick para la liberación de ácido ascórbico 25 °C y 30 °C.

Composición PNIPA/PAm	$\lambda_{25^{\circ}C}$ (1/min)	L (cm)	D_{AB} 25 °C $\left(\frac{cm^2}{min}\right)$	$\lambda_{30^{\circ}C}$ (1/min)	L (cm)	D_{AB} 30°C $\left(\frac{cm^2}{min}\right)$
100/0	.00196	.1	2.67E-4	.00085	.1	1.16E-4
90/10	.00098	.11	1.47E-4	.00071	.1	9.68E-5
80/20	.00096	.14	1.83E-4	.00094	.09	1.15E-4
70/30	.00117	.14	2.23E-4	.00135	.1	1.84E-4
60/40	.00088	.15	1.8E-4	.00125	.11	1.87E-4

Tabla 2. Resultados obtenidos de las curvas de difusión para las distintas composiciones de membrana a 25 y 30°C

Conclusiones

Las partículas de PoliAM en la matriz de PoliNIPA de los hidrogeles nanoestructurados provocan un mayor hinchamiento en todas las composiciones exceptuando la composición con 40 % de poliAM debido a un empaquetamiento de partículas en el seno de la matriz que impiden la absorción de agua. Los resultados de liberación de ácido ascórbico a través de la membrana convencional y las membranas nanoestructuradas a 25°C demostraron que la membrana que mayor medicamento libera es aquella que no tiene partículas, cayendo todas las demás en un intervalo muy cercano por debajo de ella. Esto puede deberse a que las nanopartículas impiden el paso del medicamento a través de la membrana. Sin embargo, las liberaciones del medicamento a 30 °C demostraron que la diferencia en el intervalo de liberación entre la membrana convencional y las membranas nanoestructuradas desaparece. Esto puede deberse a la proximidad de la temperatura de colapsamiento que se ve modificada con la presencia de las nanopartículas de poliAM. Por otra parte, la cantidad de fármaco liberada fue ligeramente menor en todas las membranas a 30 °C que a 20 °C debido a que el tamaño del poro es reducido.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada al C. M. Alatorre Meda para realizar sus estudios de posgrado.

Referencias

- 1) Okano, T., Bac, Y.R, Jacobs, H., Kim, S.W. *J. Control. Rel.* 1990, 11: 255-265
- 2) Bac, YB., Okano, T., Hsu, R, Kim, S.W. *Makromol. Chem., Rapid Commun.* 1987, 8: 481-4
- 3) Yoshida, R, Kaneko, Y., Sakai, K., Okano, T., Sakurai, Y., Bae, Y.H., Kim, S.W. *J. Control. Rel.* 1994, 32: 97-102.
- 4) Bromberg, L.E. Ron, E.S. *Advanced Drug Del.* 1998, Rev. 31: 197-221.
- 5) Hoffman, A.S. *Artif. Organs.* 1995, 19: 458-467.
- 6) Chen, O., Ho1 A.S. *Nature.* 1995, 373: 49-52.
- 7) C.M. Ofner III and H. schott, J. Pharm.Sci.,76,715 (1987)
- 8) Cosentino C., Amato, F., Walczak R., Boiarski A., Ferrari M., *J. Phys Chem, B* 2005, 109: 7358-7364