

MATRICES BIOPOLIMÉRICAS PARA LIBERACIÓN CONTROLADA DE SOLUTOS: ESTUDIO CINÉTICO

N.J. François, M. E. Daraio*

Laboratorio de Química de Sistemas Heterogéneos – Departamento de Química - Facultad de Ingeniería - Universidad de Buenos Aires - Av. Paseo Colón 850 - (C1063ACV) – Buenos Aires - Argentina
e-mail: medit@fi.uba.ar

En este trabajo se presentan resultados sobre la liberación de una droga modelo, Teofilina, a partir de hidrogeles de scleroglucano. Se analiza la influencia de las características de la matriz (masa molar y concentración del polímero, concentración de la droga a liberar) sobre la cinética de liberación observada. Los datos experimentales se trataron según una ecuación semiempírica, uno de cuyos parámetros, el exponente difusional, permite obtener información sobre el mecanismo predominante de transporte de la droga a través del polímero.

In this paper we present results on the drug delivery behaviour of a model drug, Theophylline, from scleroglucan hydrogels. The influence of matrix characteristics (polymer molar mass and concentration, drug loading) on the drug delivery kinetics is analyzed. The results were fitted with a semi-empirical power law equation. One of the fitting parameters, the diffusional exponent, allows to obtain information on the predominant mechanism of transport of the drug through the polymer.

I. INTRODUCCIÓN

Los biopolímeros como el Scleroglucano resultan útiles como matrices para el diseño de dispositivos de liberación controlada, debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y su resistencia química y térmica. El desarrollo de dichos sistemas, aplicados en la industria farmacéutica, cosmética y agroquímica, entre otras, requiere conocer las características cinéticas de la liberación de solutos encapsulados en el polímero.

En este trabajo se estudia la influencia de las características de la matriz polimérica (masa molar y concentración del polímero, concentración del soluto a liberar) en la cinética de liberación de una droga modelo, Teofilina, a partir de hidrogeles de Scleroglucano. Este tipo de estudio está orientado a determinar las condiciones que llevan a una liberación óptima, desde el punto de vista de las aplicaciones de estos sistemas gel-droga. Los datos experimentales se trataron según una ecuación semiempírica del tipo ley de potencia, uno de cuyos parámetros da información sobre el mecanismo predominante de transporte de la droga a través del polímero.

II. PARTE EXPERIMENTAL

II.1. Materiales y Métodos

Se utilizó Scleroglucano (Scl) de masa molar relativa promedio (Mr) 4×10^6 (Sanofi-Synthelabo, Francia) y de $Mr=4,5 \times 10^5$ (CarboMer, USA). Como droga a liberar se usó Teofilina (Teof). Es una droga modelo muy utilizada por ser estable y de fácil detección por absorción de radiación UV.

El dispositivo de liberación empleado fue una celda de Franz. Esta celda consta de un compartimiento superior, donde se coloca el sistema gel-droga y un

compartimiento inferior con un líquido receptor, en este caso agua, separados por una membrana de celulosa con un diámetro promedio de poro de 48 Å. El compartimiento inferior posee una boca de muestreo, por donde se toman alícuotas para analizar la Teofilina liberada. La celda se termostató a 25°C en todos los experimentos. La concentración acumulada de droga se siguió en función del tiempo, midiendo su absorbancia en un espectrofotómetro Shimadzu UV-2401 PC, a 271 nm.

Para estudiar la influencia de la concentración del polímero, la concentración de Teof se mantuvo constante en 0.4 % m/m. La concentración del Scleroglucano (de alto Mr) se varió entre 0.5 y 4% m/m.

A fin de estudiar la influencia de la concentración de Teof, la concentración del polímero (Scl de bajo Mr) se fijó en 2% m/m. La concentración de la droga se varió entre 0,02 y 0,4% m/m.

II.2. Tratamiento de datos

Una ecuación semi-empírica utilizada para describir la liberación de drogas de sistemas poliméricos es la de Ritger y Peppas⁽¹⁾:

$$(M_t / M_\infty) = k t^n$$

Aquí M_t / M_∞ es la fracción de droga liberada, k es una constante que incorpora características geométricas y estructurales del dispositivo de liberación y n es un exponente indicativo del mecanismo de liberación. Se describen dos mecanismos competitivos de transporte de la droga que se libera: 1) transporte difusional Fickiano, donde la liberación ocurre por difusión molecular debido a un gradiente de potencial químico y 2) transporte de la droga asociado a la relajación de las macromoléculas que se produce durante el hinchamiento del polímero en contacto con medio acuoso. Se habla de transporte

* Autor a quién debe dirigirse la correspondencia.

anómalo en los casos en que hay un acoplamiento de difusión Fickiana y relajación del polímero. En este caso la droga se libera con un comportamiento cinético que depende de la importancia relativa de los dos casos límite. Para la geometría del gel usada en este trabajo, un exponente $n=0,5$ se asigna a difusión Fickiana y $0,5 < n < 1$ a transporte anómalo⁽²⁾.

Se modificó la ecuación citada introduciendo un parámetro t_r , que tiene en cuenta la existencia de un tiempo de retraso, desde la puesta en contacto de ambos compartimentos de la celda, hasta el establecimiento del proceso de liberación. Los datos se trataron según:

$$C_t - k(t - t_r)^n \quad (1)$$

donde:

C_t : concentración de Teof liberada en el compartimento receptor, al tiempo t

k : constante que involucra la masa total de Teof presente en el sistema y la geometría del dispositivo de liberación

t_r : tiempo de retraso

n : exponente de liberación. Su valor depende de la geometría del dispositivo y del mecanismo físico de liberación.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Figura 1 muestra la influencia de la concentración de Teof inicialmente presente en el gel, en la cinética de liberación.

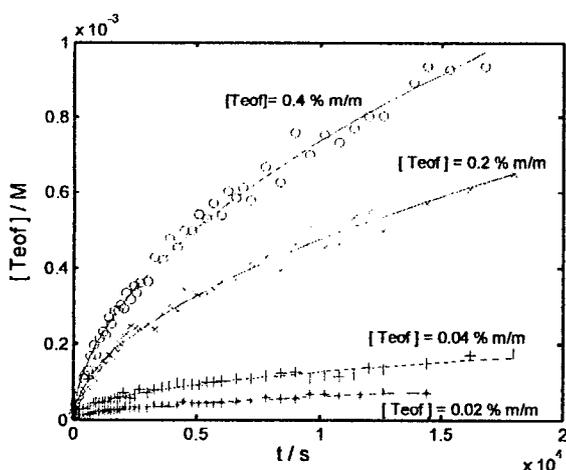


Figura 1. Liberación de Teof, para matrices de Scl con distintas concentraciones iniciales de droga. Las líneas son los valores dados por la ec.(1), con los parámetros k , n y t_r de Tabla 1.

La Tabla 1 muestra que la concentración inicial de Teofilina contenida en el gel influye en su propio perfil de liberación. Así, para concentraciones de Teof inferiores a 0,06% m/m, el valor del coeficiente n indica, para esta geometría de la matriz⁽²⁾ un predominio del proceso difusional. Para concentraciones mayores de droga, se observa un apartamiento del mecanismo Fickiano. Esto puede explicarse por el efecto de incremento de la plasticidad del polímero que producen altas concentraciones de Teof (0,4% m/m), que hemos observado en sistemas de Scl de alto M_r mediante estudios

de reología dinámica⁽³⁾. Las interacciones entre las cadenas poliméricas decrecen por la presencia de la droga. De esta manera se generan matrices menos rígidas, con menor formación de poros y canales, siendo éstos los que favorecen el proceso difusional⁽⁴⁾. El efecto de la presencia de Teof sobre la reología de geles de Scl de bajo M_r , está siendo estudiado mediante experimentos en curso. El tiempo de retraso t_r resulta insensible a la composición de esta matriz, sugiriendo una dependencia de la geometría del dispositivo.

La Figura 2 corresponde a experimentos con matrices de iguales concentraciones (2% m/m de Scleroglucano y 0,4% m/m de Teofilina), empleando polímeros de distinta masa molar relativa.

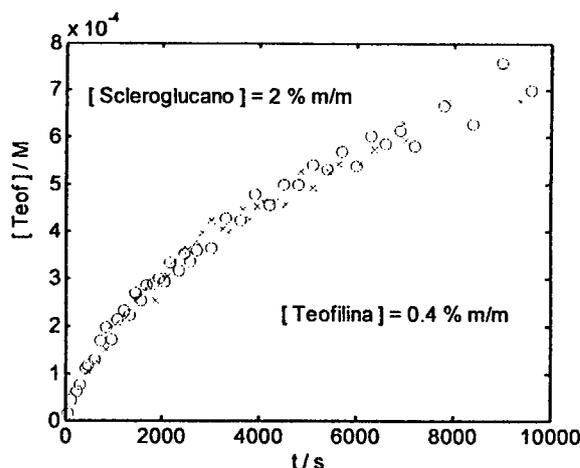


Figura 2. Liberación de Teof, para matrices poliméricas con Scleroglucano de diferente masa molar. (o): $M_r = 4,5 \cdot 10^5$ (x): $M_r = 4 \cdot 10^6$.

La cinética no se ve afectada por la masa molar del polímero, como también se deduce de la comparación de las filas 5 y 3 de Tabla 1 y Tabla 2, respectivamente. El parámetro estructural importante para el comportamiento del polímero en la liberación es el tamaño de poro del hidrogel, relacionado con la masa molar promedio entre entrecruzamientos⁽⁵⁾. Si consideramos probable que la masa molar entre puntos de cruce sea menor que la masa molar promedio correspondiente a la longitud total de la cadena polimérica, esta última no debería influir en la liberación, tal cual se observa experimentalmente. Experiencias en curso sobre hinchamiento del polímero, permitirán discutir la validez de esta hipótesis.

La Tabla 2 muestra, para una dada concentración de Teof, la variación del comportamiento cinético en función de la concentración de Scleroglucano. Tanto a baja concentración de polímero (0,5% m/m) como a alta concentración (4% m/m), el exponente n indica un mayor apartamiento del mecanismo difusional puro.

CONCLUSIONES

A través de mediciones de liberación de Teofilina contenida en hidrogeles de Scleroglucano se estudió la influencia de las características de la matriz en la cinética del proceso. El comportamiento de liberación

responde a una expresión exponencial simple. Uno de los parámetros de dicha ecuación, que da información sobre el mecanismo de transporte del soluto, varía con la cantidad de droga inicialmente presente en la matriz y con la concentración del polímero que forma el gel. Altas concentraciones de droga apartan el mecanismo de liberación del control difusional, probablemente por disminuir la rigidez de la matriz. Por otra parte, no se observa variación de la cinética con la masa molar del biopolímero utilizado, sino con su concentración.

Estos resultados forman parte del análisis de la influencia de la estructura de la matriz, necesario en el

diseño de dispositivos de liberación controlada.

Referencias

- 1 - Ritger, P. L. and Peppas, N. A. *J. Controlled Release*, **5**, 37-42 (1987).
- 2 - Peppas, N. A. and Sahlin, J. J. *Int. J. Pharm.*, **57**, 169-172 (1989).
- 3 - François, N. J., Rojas, A. M., Daraio, M. E. and Bernik, D. L. *J. Controlled Release*, **90**, 355-362 (2003).
- 4 - Sinha Roy, D. and Rohera, B. D. *European J. Pharm. Sciences*, **16**, 193-199 (2002).
- 5 - Leach, J. B., Bivens, K. A., Patrick, C. W. and Schmidt, C. E. *Biotechnology and Bioengineering*, **82**, 578-589 (2003).

TABLA 1: valores de k , n y t_r según cc. (1) para gel 2% m/m de scleroglucano de masa molar relativa $4,5 \times 10^5$ y distintas concentraciones de Teofilina, a 25°C.

C_{Teof} (%m/m)	k ($M s^{-n}$)	n	t_r (s)
0.02	$(0.6 \pm 0.2) \times 10^{-6}$	0.49 ± 0.04	58 ± 21
0.04	$(1.5 \pm 0.3) \times 10^{-6}$	0.49 ± 0.03	59 ± 9
0.06	$(0.9 \pm 0.2) \times 10^{-6}$	0.57 ± 0.04	58 ± 23
0.2	$(2.8 \pm 0.6) \times 10^{-6}$	0.56 ± 0.03	58 ± 16
0.4	$(5.1 \pm 1.6) \times 10^{-6}$	0.55 ± 0.04	58 ± 23

Cada parámetro hallado por cuadrados mínimos no lineales se indica con el intervalo de confianza al 95%.

TABLA 2: valores de k , n y t_r según cc.(1) para gels de Scleroglucano de masa molar relativa 4×10^6 , con 0.4 % m/m de Teofilina, a 25 °C.

$C_{Scleroglucano}$ (% m/m)	k ($M s^{-n}$)	n	t_r (s)
0.5	$(2.9 \pm 0.8) \times 10^{-6}$	0.64 ± 0.03	58 ± 21
1	$(6.1 \pm 1.6) \times 10^{-6}$	0.55 ± 0.03	58 ± 14
2	$(4.9 \pm 1.2) \times 10^{-6}$	0.56 ± 0.03	59 ± 11
3	$(4.6 \pm 2.3) \times 10^{-6}$	0.57 ± 0.06	65 ± 77
4	$(2.7 \pm 1.2) \times 10^{-6}$	0.62 ± 0.06	59 ± 34

Cada parámetro hallado por cuadrados mínimos no lineales se indica con el intervalo de confianza al 95%.