

HIDROGELES DE ESCLEROGLUCANO CON PARTÍCULAS MAGNÉTICAS: PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN COMO MATRICES DE LIBERACIÓN DE DROGAS

SCLEROGLUCAN HYDROGELS WITH MAGNETIC PARTICLES: PREPARATION AND CHARACTERIZATION AS DRUG RELEASE MATRICES

N.J. François and 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

El objetivo de este trabajo es preparar materiales compuestos, obtenidos a partir de hidrogeles poliméricos y partículas magnéticas e investigar la existencia de efectos magnéticos en su comportamiento como matrices de liberación de drogas. Se prepararon materiales biocompatibles incorporando diferentes concentraciones de nanopartículas de magnetita (presentes en un ferrofluido acuoso) en hidrogeles de escleroglucano, que contienen teofilina como droga modelo para estudios de liberación. Se muestra la influencia sobre el perfil de liberación de un campo magnético externo uniforme aplicado al material.

Palabras Clave: hidrogeles, escleroglucano, partículas magnéticas, liberación de drogas

The aim of this study is to prepare composites, obtained from polymeric hydrogels and magnetic particles and to investigate the existence of magnetic effects on its behavior as drug delivery matrices. Biocompatible materials have been prepared by incorporating different concentrations of magnetite nanoparticles (contained in an aqueous ferrofluid) in scleroglucan hydrogels, loaded with theophylline as model drug for release studies. The influence of a uniform external magnetic field on drug release profile has been demonstrated for these composite systems, pointing them as useful polymeric matrix for biomedical applications.

Key Words: hydrogels, scleroglucan, magnetic particles, drug release

I. INTRODUCCIÓN

El escleroglucano es un polímero segregado por el hongo *Sclerotium Rolfsii*, que forma hidrogeles biocompatibles, con entrecruzamientos físicos. Este material tiene aplicación en el diseño de dispositivos de liberación controlada de drogas debido a su biodegradabilidad y su resistencia térmica.

Los geles sensibles al campo magnético^(1,2) constituyen un nuevo tipo de materiales compuestos consistentes de pequeñas partículas, usualmente en el rango de los nanómetros a los micrones, dispersas en una matriz polimérica. Dado que los hidrogeles poliméricos contienen cantidades mayoritarias de fase acuosa como agente de hinchamiento, es posible preparar materiales sensibles al campo magnético formando la red polimérica en presencia de un ferrofluido (suspensión estabilizada de nanopartículas de magnetita, en este caso). Las partículas magnéticas incorporadas pueden interactuar con las cadenas poliméricas y cambiar algunas propiedades físicas del gel cuando se aplica un campo magnético externo.

El objetivo de este trabajo es preparar hidrogeles biocompatibles compuestos de escleroglucano-magnetita e

investigar la existencia de efectos magnéticos en el comportamiento como matriz de liberación de drogas de estos materiales. Se muestra la influencia de la aplicación de un campo magnético externo sobre la matriz polimérica en el comportamiento de salida de la droga. Un campo magnético uniforme, aplicado en forma paralela a la superficie a través de la cual se produce el transporte del soluto al líquido receptor, decrece la cantidad de teofilina liberada para un dado tiempo. Este efecto está probablemente relacionado con la formación de estructuras de partículas magnéticas en filas, paralelas a la dirección del campo y perpendiculares al flujo de salida de la droga. Esta posibilidad de modificar la cinética de salida del soluto en respuesta a la aplicación de un campo magnético externo, señala a estos materiales compuestos como nuevas matrices útiles para dispositivos de liberación de drogas.

II. MÉTODOS

II.1. Materiales y Métodos

Se utilizó escleroglucano (Scl) de masa molar relativa promedio (Mr) $4,5 \times 10^5$ (CarboMer, USA). Como droga a

* Autor a quién debe dirigirse la correspondencia.

liberar se usó Teofilina (Th, Laboratorios Saporiti, Argentina). Esta es una droga muy utilizada para caracterizar matrices de liberación por su estabilidad y fácil detección por absorción de radiación ultravioleta. La suspensión estabilizada (ferrofluido) de nanopartículas de magnetita fue provista por la Dra. Silvia Jacobo (FIUBA).

Se prepararon hidrogeles a partir de Scl, manteniendo el polímero en agitación mecánica durante 72 horas en una solución acuosa de Th, en presencia de un sol de magnetita, para obtener un material compuesto polímero-partículas magnéticas.

Los geles se prepararon al 2% m/m de Scl y 0,2% m/m de Th. Con el fin de estudiar la influencia del contenido de magnetita en el comportamiento observado, los materiales se prepararon con cantidades variables (1 ó 2% m/m) de partículas magnéticas.

Para algunos experimentos (cuyos resultados se incluyen en Fig. 2) la muestra fue previamente mantenida durante 22 ó 67 horas bajo el mismo campo magnético uniforme (1100 G, con líneas paralelas a la superficie del gel), a fin de obtener un material pretratado.

El dispositivo utilizado para los estudios de liberación de la droga incluida en la matriz fue una celda de Franz. Este dispositivo consta de un compartimiento superior, donde se coloca el sistema gel-droga en estudio 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 un acceso de muestreo, por donde se toman alícuotas para analizar la presencia de Th liberada. Para estudiar los posibles efectos magnéticos sobre el comportamiento de liberación, se aplicó un campo magnético de 1100 G sobre el compartimiento superior de la celda de Franz, con las líneas de campo paralelas a la superficie de la matriz a través de la cual tiene lugar la liberación de la droga (ver Fig.1). La muestra fue colocada entre los polos del imán, en la zona de campo magnético predominantemente uniforme. Debido a las características magnéticas del material en estudio, la agitación constante del líquido receptor fue realizada usando un agitador mecánico, diseñado para este fin. La celda se termostató a 25°C en todas las experiencias.

La concentración acumulada de droga en función del tiempo se determinó midiendo su absorbancia a 271 nm, en un espectrofotómetro Shimadzu UV-2401 PC.

Se realizaron, para los geles con 1 % de partículas magnéticas, mediciones de reología dinámica en un reómetro Paar Physica MCR 300 de stress controlado con una geometría de platos paralelos de 50 mm de diámetro.

La temperatura de la plataforma se mantuvo en 25 °C a través de un sistema Peltier. Se realizaron barridos de esfuerzo entre 0 y 50 Pa a una frecuencia constante de 2 Hz con el objetivo de determinar el rango viscoelástico lineal.

Una vez elegida la deformación (0,1 %) que asegura un comportamiento viscoelástico lineal, se hicieron barridos de frecuencia entre 0,05 y 4 Hz. Los parámetros reológicos obtenidos son los módulos de almacenamiento

(G') y viscoso (G'') y la tangente del ángulo de desfase ($\tan \delta = G''/G'$).



Figura 1. Arreglo experimental.

II.2. Tratamiento de datos

Una ecuación semi-empírica muy utilizada para describir la liberación de drogas de sistemas poliméricos es la de Ritger y Peppas⁽³⁾:

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

donde M_t/M_∞ es la fracción de droga liberada a un dado tiempo, k es una constante que incorpora características geométricas y estructurales del dispositivo de liberación y n es un exponente relacionado con el mecanismo de liberación. En la ecuación anterior se introdujo un parámetro t_i , que tiene en cuenta la existencia de un tiempo inicial, desde la puesta en contacto de ambos compartimientos de la celda, hasta el establecimiento del proceso de liberación.

Los datos se trataron según:

$$C = k (t - t_i)^n \quad (1)$$

donde C : concentración de Th liberada en el compartimiento receptor, al tiempo t ; k : constante; t_i : tiempo inicial de retraso; n : exponente de liberación.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las Figuras 2 y 3 muestran las curvas de liberación para matrices con 1% y 2% m/m de partículas magnéticas, respectivamente. En todos los casos la aplicación del campo magnético lleva a una menor liberación de Th para un dado tiempo.

Comparando las Figuras 2 y 3 se ve que el efecto del campo magnético se incrementa al aumentar la concentración de partículas de magnetita presentes en el gel.

El comportamiento de liberación responde a una expresión exponencial simple, con un exponente n cercano a 0,5 (ver Tablas 1 y 2) lo que para esta geometría sugiere un control difusional del mecanismo de liberación de la droga⁽⁴⁾.

Los ensayos reológicos realizados permitieron obtener espectros que demuestran que los módulos G' y G'' no son independientes de la frecuencia y como G' es mayor

que G'' en todo el rango de frecuencias podemos afirmar que se trata de geles débiles.

Los parámetros reológicos obtenidos de los barridos de frecuencia a 2 Hz indican que el agregado de las partículas magnéticas produce un incremento del 47 % en G' y una disminución de $\tan \delta$ (de 0,237 a 0,157) con respecto a la matriz preparada en idénticas condiciones sin el agregado de partículas ⁽⁵⁾. En el caso de las matrices

que permanecieron 22 ó 67 horas bajo el campo magnético antes de la medición reológica, se observó que G' aumenta de manera directamente proporcional a las horas de pretratamiento.

TABLA 1: Valores de k y n según ec. (1) para geles con 1% m/m de partículas magnéticas.

Curva de Figura 2	k (M s ⁻ⁿ)	n
1	(2,0 ± 0,8) x 10 ⁻⁶	0,63 ± 0,05
2	(4,7 ± 1,2) x 10 ⁻⁶	0,52 ± 0,03
3	(4,7 ± 0,8) x 10 ⁻⁶	0,51 ± 0,02
4	(1,6 ± 0,7) x 10 ⁻⁶	0,60 ± 0,05

En todos los casos se obtiene t_i alrededor de 250 s.

Parámetros hallados por cuadrados mínimos no lineales. Se indica el intervalo de confianza al 95%.

TABLA 2: valores de k y n según ec. (1) para geles con 2% m/m de partículas magnéticas

Curva De Figura 3	k (M s ⁻ⁿ)	n
1	(4,0 ± 0,9) x 10 ⁻⁶	0,56 ± 0,03
2	(3,8 ± 0,7) x 10 ⁻⁶	0,52 ± 0,02

En ambas curvas se obtiene t_i alrededor de 100 s.

Parámetros hallados por cuadrados mínimos no lineales. Se indica el intervalo de confianza al 95%

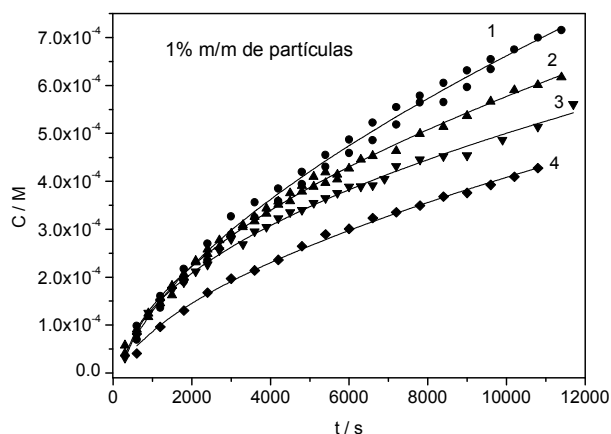


Figura 2. Concentración de Th acumulada en el compartimiento receptor en función del tiempo. (1) Sin campo aplicado. (2) Con campo aplicado desde el comienzo de la liberación. (3) Gel preorientado 22 hs. (4) Gel preorientado 67 hs. Las líneas son los valores dados por la ec. (1), con los parámetros de Tabla 1

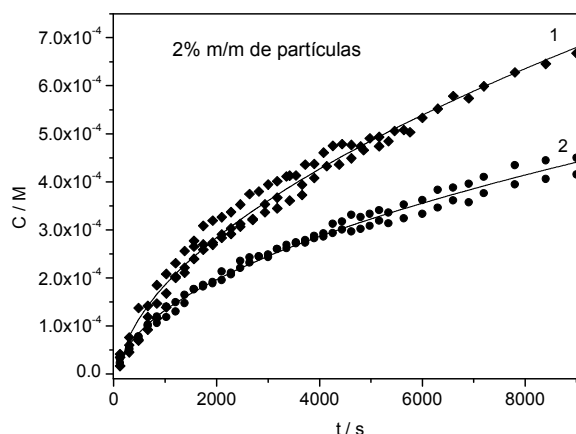


Figura 3. Concentración de Th acumulada en el compartimiento receptor en función del tiempo. (1) Sin campo aplicado. (2) Con campo aplicado desde el comienzo de la liberación. Las líneas son los valores dados por la ec. (1), con los parámetros de Tabla 2

IV. CONCLUSIONES

Un campo magnético uniforme, aplicado con sus líneas paralelas a la superficie a través de la cual se produce el transporte del soluto al líquido receptor, produce una disminución de la cantidad de teofilina liberada para un dado tiempo con respecto a la experiencia sin la aplicación de un campo.

El efecto observado se incrementa al aumentar la concentración de partículas magnéticas presentes en el gel.

Para una misma concentración de partículas, la permanencia del material en el campo magnético durante 22 ó 67 horas antes de comenzar la liberación, exalta la disminución de la concentración liberada, en una magnitud relacionada con el tiempo de pretratamiento.

La influencia del campo magnético está probablemente originada en la formación de estructuras de partículas magnéticas en filas, según las líneas del campo, que produce una rigidización del material, como lo indica el aumento del módulo de almacenamiento (G') medido a partir de los ensayos de reología dinámica.

Esta rigidización del material origina una menor liberación de droga para un dado tiempo.

Referencias

1 – Varga, Z., G. Filipcsei, A. Szilágyi and M. Zrínyi.

Macromol. Symp., **227**, 123-133 (2005).

2 – Chatterjee, J., Y. Haik and C. J. Chen. Colloid & Polymer Science, **281**, 892-896 (2003).

3 – Ritger, P. L. and N. A. Peppas. J. Controlled Release, **5**, 37-42 (1987).

4 – Peppas, N. A. and J. J. Sahlin. Int. J. Pharm., **57**, 169-172 (1989).

5 –François, N. J., A. M. Rojas and M. E. Daraio. Polymer International, **54**, 1613-1619 (2005).