

SÍNTESIS DE BIOMATERIALES POLIMÉRICOS PARA SU EMPLEO COMO FILMS EN LIBERACIÓN CONTROLADA DE FARMACOS

Gamboa, María

Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química INTEC - CONICET

Director/a: Navarro, Lucila

Codirector/a: Vaillard, Santiago

Área: Ciencias Biológicas

Palabras claves: Biomateriales, Films, Fármacos.

INTRODUCCIÓN

El empleo de drogas hidrofóbicas como el Paclitaxel y Flubendazol en tratamientos contra el cáncer suele estar asociado con una actividad no específica de la droga y elevada toxicidad debido a los agentes solubilizantes utilizados para su administración. Los soportes poliméricos (films, nanopartículas) han surgido como soluciones prometedoras para mejorar la solubilidad, reducir la agregación y mejorar la partición de estas drogas (Kalyane, 2019). El uso de polímeros como elastómeros, a base de polioles y ácidos dicarboxílicos, presentan un mejor desempeño que los poliésteres convencionales, para su aplicación en ingeniería de tejidos blandos, (Navarro, 2016), (Navarro 2018) debido a su naturaleza elástica y erosión por superficie, que conducen a mínimas deformaciones durante la degradación (Bat, 2014). La versatilidad de estos elastómeros radica en el control racional de cada una de sus etapas de síntesis (formación de precursores poliméricos, procesamiento del pre-polímero en su configuración final, entrecruzamiento). El poli glicerol sebacato (PGS) es un elastómero muy utilizado y destacado en el área de la biomedicina por sus excelentes propiedades mecánicas que lo asemejan a las de muchos tejidos blandos. Su carácter anfifílico lo hace un candidato óptimo para la encapsulación de drogas tanto hidrofílicas como hidrofóbicas. Mediante el empleo de una proporción molar 1:1 de glicerol y ácido sebácico se obtiene PGS, que posee un equivalente de -OH sin reaccionar, lo que permite la funcionalización post polimerización del polímero precursor. En este trabajo se propone el agregado de un monómero extra: ácido itacónico, que posee un doble enlace α , β -insaturado. Así, se plantea obtener copolímeros precursores del poli (glicerol sebacato-co-itacónico) para ser evaluados como sistemas entrecruzables por reacciones radicalarias fotoinducidas. Adicionalmente, se evaluarán sus propiedades finales en función del grado de entrecruzamiento.

Título del proyecto: MULTIFUNCIONALIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS
ELASTOMÉRICAS DERIVADAS DEL POLI (GLICEROL SEBACATO) PARA LA
LIBERACIÓN DE DROGAS HIDROFÓBICAS

Instrumento: PICT

Año convocatoria: 2021

Organismo financiador: CONICET

Director/a: Navarro, Lucila



OBJETIVOS

Obtener una serie de elastómeros fotocurables a base de glicerol y ácidos dicarboxílicos con propiedades modificables en función de su grado de entrecruzamiento, para su empleo como plataformas liberadoras controladas de fármacos.

METODOLOGÍA

Síntesis y caracterización de pre-polímeros

Los polímeros precursores fueron obtenidos por reacción de policondensación. Se agregó hidroquinona (HQ) para proteger el doble enlace y evitar el consumo prematuro en esta etapa, y ácido paratoluensulfónico (pTSA) como catalizador de reacción. La reacción se llevó a cabo en atmósfera de N_2 (Nitrógeno). Para la purificación de los pre-polímeros se realizaron ciclos de lavados consecutivos con diclorometano (DCM) y agua, luego se caracterizaron mediante 1H RMN y FTIR.

Síntesis y caracterización de films

Los films se obtuvieron mediante exposición a luz UV. Se utilizó benzofenona (BFN) como iniciador radicalario y diacrilato de polietilenglicol (PEGDA) para un mejor soporte estructural. Los films fueron caracterizados por diferentes técnicas. Mediante 1H RMN se realizó una caracterización química del seguimiento del consumo de dobles enlaces. También se caracterizó su contenido gel, índice de hinchamiento en diferentes solventes, los perfiles de degradación y propiedades térmicas. Finalmente, se realizó la encapsulación y liberación de un colorante modelo hidrofóbico Rojo del Nilo (RN).

RESULTADOS

Se obtuvieron tres pre-polímeros con distintas proporciones de dobles enlaces mediante la variación de las cantidades de ácido itacónico y ácido succínico. Estos pre-polímeros fueron caracterizados utilizando espectroscopía 1H RMN y FTIR. Los resultados de 1H RMN mostraron que las señales correspondientes a los protones de los dobles enlaces eran más intensas en las muestras con 100% de ácido itacónico. Esto se pudo corroborar con el análisis por FTIR, que mostró un incremento en la señal correspondiente al estiramiento $C=C$ aproximadamente en 1600 cm^{-1} con el aumento del contenido de ácido itacónico. Estos análisis demostraron que la cantidad de dobles enlaces en los pre-polímeros aumenta con el contenido de ácido itacónico. A través de la reacción de entrecruzamiento se obtuvieron films. La cinética de consumo de dobles enlaces mediante exposición a luz UV fue monitoreada utilizando espectroscopía 1H RMN, se determinó que 120 minutos de exposición es suficiente para consumir los dobles enlaces, asegurando un entrecruzamiento completo de los pre-polímeros.

Se evaluó la eficiencia del entrecruzamiento mediante el contenido gel, encontrándose que el grado de entrecruzamiento en todos los casos fue cercano al 80%, lo cual es aceptable. Los polímeros con mayor cantidad de ácido succínico mostraron una mayor eficiencia de entrecruzamiento. Esto se debe a la mayor proporción de dobles enlaces por masa de pre-polímero, lo que incrementa la eficiencia del entrecruzamiento.

Mediante la determinación del ángulo de contacto estático de los films utilizando un goniómetro

se observó que todos son hidrofílicos (ángulo menor a 90°), además los films con mayor contenido de ácido itacónico resultaron más hidrofílicos.

El análisis termogravimétrico de los materiales mostró la pérdida de masa en función de la temperatura. A 100°C se observa una leve pérdida de masa, posiblemente por la eliminación de agua. Se concluye que los films y los pre-polímeros son estables hasta una temperatura de 300°C.

Los resultados de la degradación muestran que los materiales con menor grado de entrecruzamiento, debido a un mayor contenido de ácido succínico, se degradan más rápidamente que aquellos con mayor grado de entrecruzamiento y mayor contenido de ácido itacónico.

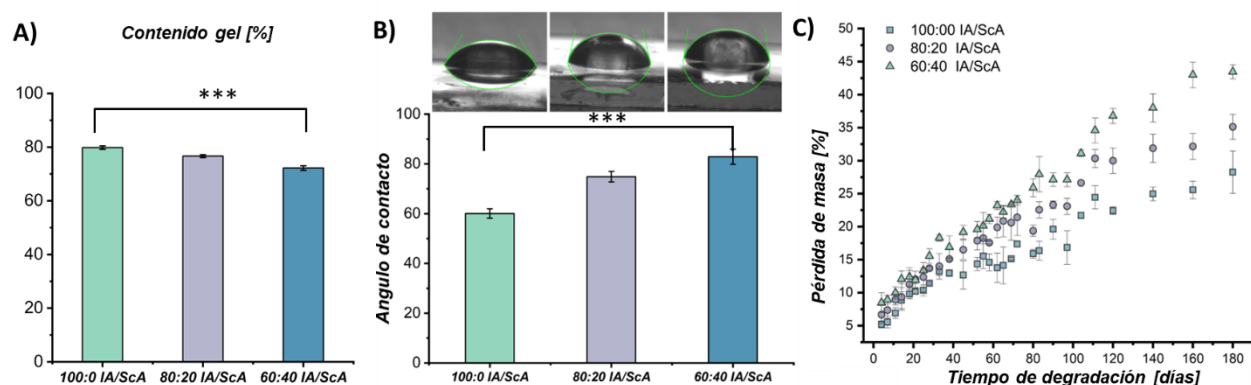


Figura 1: caracterización de films. A) Contenido gel. B) Angulo de contacto. C) Perfiles de degradación

Mediante el test de hinchamiento se observó que, a mayor grado de entrecruzamiento, menor es el hinchamiento, independientemente del solvente utilizado. De los cuatro solventes utilizados, diclorometano (DCM) y dimetilformamida (DMF) resultaron los mejores candidatos para el entrapamiento de fármacos.

Para los ensayos de entrapamiento y liberación, se utilizó el colorante NR y DCM como solvente. Se puede observar que, a mayor grado de entrecruzamiento, menor saturación con el colorante, y viceversa. Esto ocurre porque los materiales con menor grado de entrecruzamiento, contienen mayor cantidad de ácido succínico que aumenta las proporciones de cadenas alifáticas, las cuales brindan hidrofobicidad al material, entonces el colorante hidrofóbico puede interaccionar fácilmente. Mientras que los films con mayor grado de entrecruzamiento tienen más cantidad de ácido itacónico, lo cual los hace menos hidrofóbicos y el colorante hidrofóbico no puede ingresar en él tan fácilmente.

Para los ensayos de liberación, los films fueron sumergidos en buffer fosfato PBS con 0.3 wt% de dodecilsulfato de sodio (SDS).

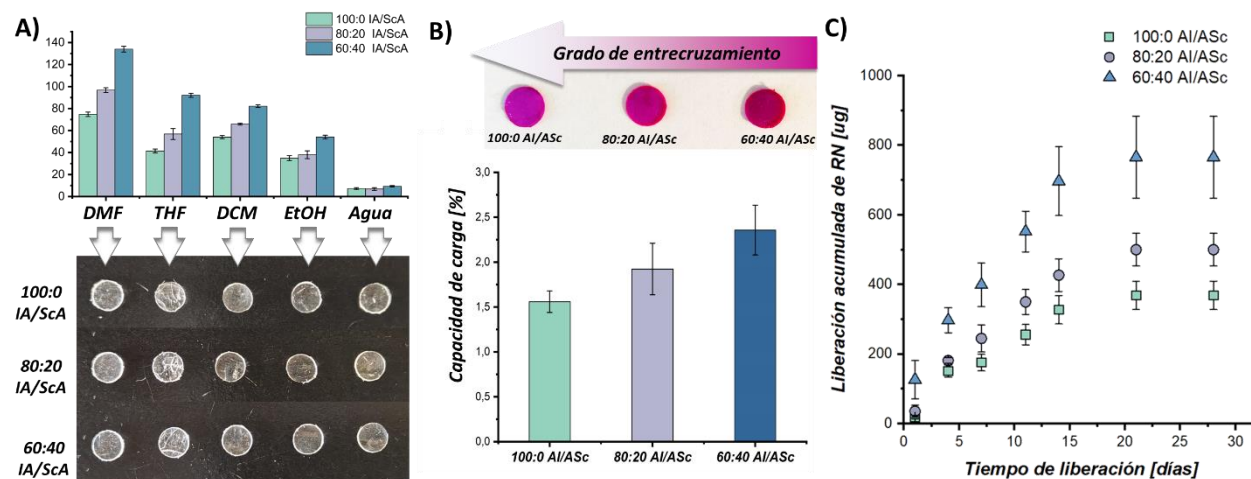


Figura 2: caracterización de films. A) Índice de hinchamiento [%]. B) Entrampamiento de RN [%]. C) Liberación acumulada de RN [%]

La cuantificación del colorante se realizó mediante espectroscopía UV-VIS, utilizando una curva de calibrado. Los perfiles de liberación indican que, a menor grado de entrecruzamiento, la liberación del colorante ocurre de manera más acelerada.

CONCLUSIONES

Se concluye que, un mayor entrecruzamiento se refleja en films con una red polimérica más rígida y densa, dándole propiedades como mayor contenido gel, menor grado de hinchamiento, una degradación y liberación más lenta. Estos materiales serían buenos candidatos para ser utilizados en aplicaciones que requieran su actividad durante un periodo de tiempo prolongado. Así, la racionalización y correcta selección de los monómeros de partida, nos permitirán en un futuro, modular las propiedades finales de los materiales según la aplicación deseada.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- Bat, E., et al.**, 2014 Biodegradable elastomers for biomedical applications and regenerative medicine. *Regenerative Medicine*. 9(3): p. 385-398.
- Kalyane, D., et al.**, 2019. Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR): Nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer. *Materials Science and Engineering: C*. 98: p. 1252-1276.
- Navarro, L., et al.**, 2016. Poly(polyol sebacate) Elastomers as Coatings for Metallic Coronary Stents. *Macromolecular Bioscience*. 16(11): p. 1678-1692.
- Navarro, L., et al.**, 2018. Poly-(pentaerythritol adipate)-co-(poly ethylene glycol) Elastomers for the Sustained Release of Paclitaxel. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 56(12): p. 1199-1209.