

APROVECHAMIENTO DEL XILANO PARA LA PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE DROGAS

Cabrera, Florencia

Instituto de Tecnología Celulósica, CONICET, Facultad de Ingeniería Química (FIQ), Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe 3000, Argentina.

*Directora: Mocchiutti, Paulina
Co-directora: Schnell, Carla Natalí*

Área: Ingeniería

Palabras claves: materiales biobasados, hidrogeles, liberación controlada.

INTRODUCCIÓN

El uso de recursos renovables para la obtención de materiales biobasados, biodegradables y de alto valor agregado está en continuo crecimiento. En este trabajo se desarrollaron sistemas de liberación de fármacos basados principalmente en xilano (Xil), polímero natural y biodegradable que se encuentra en la biomasa lignocelulósica. Presenta cargas aniónicas debido a los grupos ácidos glucurónicos, y se considera un producto secundario de la industria forestal y de la industria papelera. Se combinó el xilano de forma adecuada con quitosano (Q), polisacárido catiónico, obtenido a partir de la deacetilación de la quitina, presente en crustáceos (relación másica 70%Xil/30%Q p/p). Se prepararon sistemas basados en micropartículas (micro-hidrogeles) y películas (hidrogeles) para estudiar la liberación de fármacos: el diclofenaco sódico (DS) y la metformina (MF), respectivamente. Es deseable que estos principios activos se liberen de forma controlada en el sitio de interés para optimizar su efectividad y disminuir efectos adversos. En este trabajo se prepararon estos sistemas, se caracterizaron y se estudió la liberación *in vitro* en solución buffer fosfato salino (PBS) a pH 7,4 (valor de pH correspondiente al colon).

Título del proyecto: VALORIZACIÓN DE LAS HEMICELULOSAS MEDIANTE LA OBTENCIÓN DE MICROPARTÍCULAS BIODEGRADABLES PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE DROGAS

Instrumento: PICT Joven Investigador N° 02920

Año de convocatoria: 2020

Organismo financiador: Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica

Directora: Dra. Carla N. Schnell



OBJETIVOS

- Obtener y caracterizar MP basadas en xilano/quitosano. Incorporar el DS (colocando las MP en 8 mM de DS) y evaluar la capacidad de liberar de forma controlada en PBS pH 7,4.
- Obtener y caracterizar películas basadas en xilano/quitosano. Estudiar el efecto del agregado de distintas cantidades de MF (0,2% y 0,4%) a las películas de Xil/Q en la velocidad de liberación en PBS pH 7,4.

METODOLOGÍA

Materiales

- Xilano: extraído en la Planta Piloto de nuestra facultad de madera de álamo australiano (Schnell y col. 2021). El mismo presenta un peso molecular de 56,3 kDa y una densidad de carga aniónica a pH 5,0 de -0,39 meq/g (por titulación polielectrolítica).
- Quitosano: suministrado por Sigma-Aldrich. Presenta un peso molecular de 270 kDa y una densidad de carga catiónica a pH 5,0 de +4,03 meq.
- Principios activos: diclofenaco sódico (Sigma-Aldrich) y metformina (LIF -Laboratorio Industrial Farmacéutico).

Métodos

Caracterización de metformina por FTIR

Se analizó por FTIR la metformina (el Xil y Q ya fueron caracterizados por FTIR previamente por el grupo de trabajo). Para ello, se utilizó un espectrómetro FTIR 8000 (Shimadzu Co., Kyoto, Japón), detector MCT. Las pastillas se prepararon moliendo en un mortero la muestra sólida con KBr. Los espectros FTIR de la muestra se realizaron entre 4000 y 400 cm^{-1} , a lo largo de 40 scan a una resolución de 4 cm^{-1} .

Preparación de los sistemas de liberación de fármacos basados en Xil/Q.

- **Obtención de las micropartículas para liberación controlada de DS. Caracterización.**

Se prepararon los complejos de polielectrolitos de Xil/Q a pH 5,0, en una relación másica 70 %Xil/30 %Q p/p y a una concentración final de 1,75 % p/p. Esta suspensión de PEC se utilizó para obtener las micropartículas mediante secado por atomización (T_{entrada} : 170 °C, T_{salida} : 80 °C, flujo de gas 45 (mL/min) y boquilla de 0,75 μm). Luego, se colocaron en una solución de citrato de sodio al 7% p/p (agente de entrecruzamiento iónico) a pH 5,0 por 1h a 4 °C, seguido de centrifugación y separación del sobrenadante. Para la incorporación del principio activo, las MP se colocaron en solución de 8 mM de Diclofenaco Sódico (DS) durante 20 h y a 23 °C en un agitador orbital (PSU-10 i Boeco) a 50 rpm, seguido de centrifugación.

- **Obtención de los hidrogeles para liberación controlada de MF. Caracterización.**

Las películas se prepararon también a partir de las suspensiones de complejos de polielectrolitos de Xil/Q con relación de masa 70%Xil/30%Q p/p. En este caso, la metformina (MF) se agregó a la suspensión previo a la formación de la película. Luego, se sonicaron durante 2 minutos utilizando un homogeneizador ultrasónico (500 W, 40% de amplitud). Estas

suspensiones se colocaron en moldes de silicona y en una estufa de circulación de aire forzado a 37°C por 48 h, se acondicionaron y se les determinó la capacidad de hinchamiento en PBS.

Liberación del principio activo en PBS (pH 7.4)

Los ensayos de liberación se realizaron colocando las micropartículas (80mg) o hidrogeles (4 cm², masa: 30 mg) en solución de PBS (pH 7,4) a 37 °C y con agitación orbital a 50 rpm. Cuando se utilizaron las micropartículas, se agregó Tween 20 0,1%. Las curvas de liberación fueron obtenidas tomando alícuotas de 3 mL a diferentes intervalos de tiempo y reemplazando con un volumen igual de PBS para mantenerlo constante. Las cantidades de DS y MF liberadas se determinaron en un espectrofotómetro UV-Vis a 275 nm y 232 nm, respectivamente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis FTIR

La Figura 1 muestra el espectro de la metformina, donde se identifican bandas de estiramiento a 3369 cm⁻¹, correspondientes al estiramiento simétrico y asimétrico de N-H en aminas. Las bandas a 1633 y 1558 cm⁻¹ corresponden al estiramiento del enlace N=C. La banda a 1060 cm⁻¹ se asigna al estiramiento del enlace N-C de la amina secundaria. La banda a 935 cm⁻¹ se asigna a deformaciones fuera del plano del enlace N-H de la amina primaria (Badertscher y col. 2009).

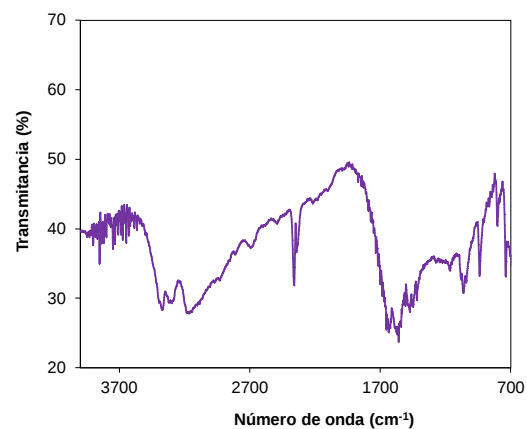


Figura 1. Espectro FTIR de metformina

Caracterización de las micropartículas. Liberación del diclofenaco sódico en PBS

Utilizando microscopía óptica, se encontró que el diámetro medio de las MP a la salida del secador spray fue: 3,12 ± 1,20 µm (Figura 2a).

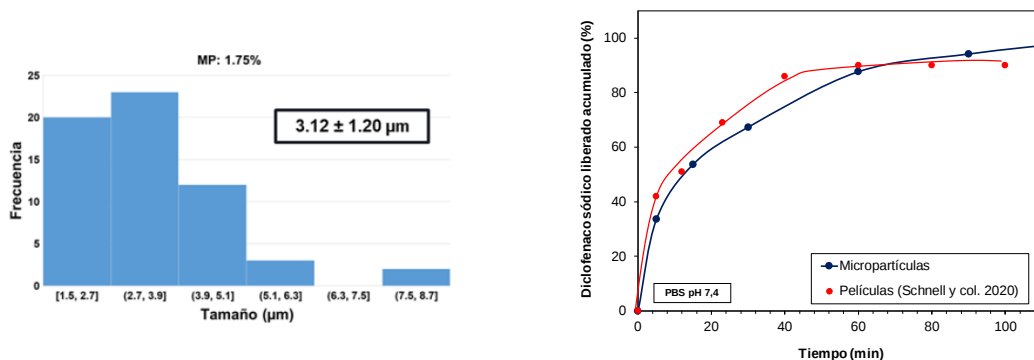


Figura 2. a) Distribución de tamaños de partículas y b) Liberación de DS en PBS pH 7,4.

La Figura 2b) muestra la liberación del diclofenaco sódico en PBS. Los resultados se comparan con los obtenidos previamente desde películas (Schnell y col. 2020). Se observa que en los primeros 5 min se liberó el 25% del DS y luego la liberación fue levemente mejor controlada, cuando se utilizaron micropartículas hasta los 60 min. La carga inicial de fármaco alcanzada fue de 692 mg/g MP, mayor a la lograda con las películas que fue de 255 mg/g hidrogel (Schnell y col. 2020).

Caracterización de las películas. Liberación de la metformina en PBS

La Figura 3 muestra la liberación de metformina desde las películas. Se observa una liberación del 25% en los 5 min iniciales cuando se utilizó 0,2%MF y del 58% cuando se utilizó 0,4% MF. El resto de la metformina fue liberado de forma controlada hasta alcanzar un máximo a las 6 h.

Por otro lado, se encontró que la presencia de MF, disminuyó la capacidad de hinchamiento de las películas en presencia de MF, desde 206% a 183% y 180% en PBS.

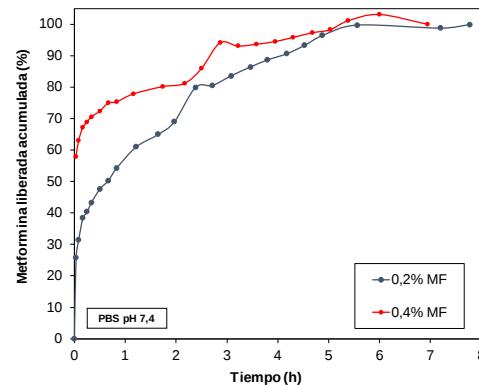


Figura 3. Liberación de MF en PBS a pH 7,4.

CONCLUSIONES

Los resultados muestran que se pueden obtener sistemas de liberación controlada de principios activos basados en materiales biodegradables como el xilano y quitosano.

Las micropartículas liberaron de forma controlada el diclofenaco sódico en PBS a pH 7,4. La máxima liberación de este principio activo se alcanzó a los 60 min.

Por otro lado, se encontró que cuando se utilizaron películas conteniendo metformina, se alcanzó el máximo de liberación a las 6 h. No obstante, la carga inicial del principio activo en la película fue menor.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

Badertscher, M., Bühlmann, P., & Pretsch, E. (2009). Structure determination of organic compounds: Tables of Spectral Data (Vol. 443). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Schnell, C. N., Galván, M.V., Solier, Y.N., Inalbon, M.C., Zanuttini, M.A. & Mocchiutti, P. (2021). High strength biobased films prepared from xylan/chitosan polyelectrolyte complexes in the presence of ethanol. Carbohydrate Polymers, 273, 118602.

Schnell, C. N., Galván, M. V., Zanuttini, M. A., & Mocchiutti, P. (2020). Hydrogels from xylan/chitosan complexes for the controlled release of diclofenac sodium. Cellulose, 27(3), 1465-1481.