

LIBERACIÓN DE ÁCIDO ASCÓRBICO DESDE MATRICES POLIMÉRICAS MICROESTRUCTURADAS DE POLIACRILAMIDA QUITOSANA.

J. C. Sánchez Díaz, A. González Álvarez, P. Ortega Gudiño, A. Martínez Ruvalcaba, C. Cosain Cota y *F. Becerra Bracamontes.

*Departamento de Ingeniería Química-CUCEI, Universidad de Guadalajara, Boul. Marcelino Barragán No 1451, Guadalajara Jalisco 44430, México. *E.-mail fbecerrabracamontes@yahoo.com.mx.*

Abstract- Se investigó el comportamiento cinético de los polímeros de poliacrilamida-quitosana a 25°C. Fue observado que el mecanismo cinético es no-Fickian, fueron reportados los efectos de las nanopartículas de poliacrilamida entrecruzada con N,N'-metilenebisacrilamida en la liberación del ácido ascórbico y también fueron reportados los coeficientes de difusión de acuerdo a la segunda ley de Fick modificada como una función de la concentración de las nanopartículas

1. Introducción

La estabilidad de la forma y la insolubilidad en agua de los hidrogeles son el resultado de la existencia de los enlaces tridimensionales. El estado hinchado es una consecuencia del balance entre las fuerzas cohesivas y las fuerzas de dispersión actuando sobre las cadenas hidratadas (1,2). Las fuerzas cohesivas son usualmente debidas al entrecruzamiento covalente (hidrogeles químicos), pero también pueden estar relacionados con las fuerzas electrostáticas hidrofóbicas o dipolo-dipolo (geles físicos) (3). La absorción de penetrantes dentro de los polímeros vidriados y la consecuente liberación de ingredientes activos desde las matrices cargadas han sido extensamente investigadas (4,7). Cuando un polímero es puesto en contacto con un solvente compatible, el solvente penetra al polímero formando una fase gel hinchada en la región húmeda. La formación de una fase gel es acompañada de una fuerza mecánica reducida bruscamente con un aumento de la permeabilidad en la región hinchada. Este fenómeno puede ser aprovechado para la liberación de cantidades controladas de materiales bioactivos deseados (fármacos, insecticidas, fertilizantes, etc.) en el entorno por incorporación de ellos dentro de una matriz polimérica conveniente la cual se hunde en agua, permitiendo la liberación del agente activo a una velocidad constante (8). El propósito de este trabajo es usar hidrogeles basados en polímeros de poliacrilamida-quitosana variando la cantidad de las nanopartículas para modificar la capacidad de liberación de ácido ascórbico desde este tipo de matrices.

2. Sección Experimental

2.1. Materiales.

Sulfocianato bi(etilhexil) de sodio (Aerosol OT o AOT) pureza 98% de Fluka), fue secado y guardado en un desecador, Acido Acrílico (AA) pureza de 99% adquirida de Productos Scientific Polymer, Acrilamida (AM) con una pureza de 99% adquirida de Productos Scientific Polymer), 2,2'-azobisisobutylonitrilo (AIBN) de Dupont, 2,2'-Azobis(2-amidinopropano) di-hidrocloruro (V-50) adquirido de Wako Chemicals y N,N'-metilenebisacrilamida (NMBA) adquirido de Sientific Polymer Products fue recrystalizado con metanol, Quitosana pureza 99% adquirido de Merck, Ácido ascórbico pureza 99% adquirido de Merck, Tolueno grado HPLC adquirido de Merck, Agua desionizada y bidestilada.

2.2. Polimerización.

Los hidrogeles microestructurados fueron sintetizados por un proceso de polimerización de dos pasos. Primero la acrilamida fue polimerizada a 50°C con AIBN ($m_{\text{AIBN}}/m_{\text{AM}}=0.01$) en micro emulsión inversa. La composición de la microemulsión madre fue 68.4 % en peso de tolueno, 17% en peso de AOT, y 14.6% en peso de una solución acuosa de AM al 50 % en peso. Para preservar la identidad de las partículas durante el secado y siguiendo la dispersión en agua para la segunda polimerización, una pequeña cantidad de NMBA fue adicionado al recipiente de la microemulsión antes de la polimerización. Después de la polimerización, el tolueno fue eliminado en un evaporador rotatorio. El surfactante fue removido de las partículas por lavados repetitivos con tolueno, después las partículas fueron secadas a 40°C y redispersadas en una solución acuosa de AM se le adicionó AA al 1 %, quitosana ($\text{quitosana}/\text{AM}=0.2$) y NMBA ($m_{\text{NMBA}}/m_{\text{AM}}=0.01$). La polimerización de esta dispersión fue llevada a 50 °C adicionando una solución acuosa de V-50 ($m_{\text{V-50}}/m_{\text{AM}}=.01$). La concentración de nanopartículas fue en un rango de 0 a 50% con respecto al AM. Los hidrogeles fueron sintetizados en tubos de vidrio. Los hidrogeles toman la forma de cilindros. Los cilindros resultantes fueron inmersos en agua por una semana para remover cualquier posible monómero residual. Los discos fueron obtenidos de los cilindros del hidrogel cortándolos. Estos fueron secados a temperatura ambiente por algunos días y después fueron llevados a peso constante a 35°C, los espesores de los discos fueron de 2 mm aproximadamente.

2.3. Carga de los polímeros vidriados.

Los discos fueron cargados con ácido ascórbico por inmersión de ellos en una solución acuosa saturada del fármaco (330mg/ml) en ausencia de luz por dos semanas. Los polímeros hinchados con el ácido fueron secados a temperatura ambiente por una semana y después fueron llevados a peso constante a 35°C.

2.4. Experimentos de liberación del fármaco.

Los experimentos de liberación fueron llevados a cabo colocando los discos de polímero cargados con el fármaco dentro de agua bidestilada a 25°C, el volumen del agua en el vaso fue de 200 ml y la velocidad de agitación constante. Para seguir la liberación del ácido ascórbico, se tomaron alícuotas de 5 ml del medio circundante a diferentes tiempos. Los experimentos de liberación del fármaco siempre se llevaron a cabo manteniendo el disco polimérico en condiciones hundidas (11). La cantidad de ácido ascórbico liberado no excedió el 10% de su solubilidad en agua. La concentración de ácido ascórbico fue medida por espectroscopia de luz ultravioleta (UV). Se obtuvo la curva de calibración para el ácido ascórbico con estándares (0-20 mg /L) los cuales fueron leídos en el espectrofotómetro a una λ de 258 nm. la cantidad de droga liberada a cualquier tiempo seleccionado (M_T) fue calculada de la curva de calibración en conjunto con la absorbancia de la muestra. El peso máximo disponible para la liberación (M_∞) fue determinado de la misma forma que (M_T). La fracción liberada (F_T) fue calculada como (M_T / M_∞).

3. Resultados y Discusión

3.1 Liberación del fármaco.

La cinética de liberación del ácido ascórbico de los hidrogeles de AM-quitosana son presentados en la figura (1). Como se ve en la figura (1) la liberación de ácido ascórbico depende del porcentaje de

nanopartículas, un contenido bajo resulta en una velocidad baja de liberación. Los datos de liberación del soluto pueden ser analizados con la ecuación (1) donde (M_t/M_∞) es la fracción de liberación del soluto, t es el tiempo de liberación, K es una constante cinética del sistema fármaco/polímero y n es un exponente característico del mecanismo de liberación del fármaco (1)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^n \quad 1$$

Esta ecuación describe las relación cinética del fármaco con la difusión por el mecanismo de Fick, para este caso $n = 0.5$ y K es dada por:

$$K = 4 \left(\frac{D_i}{\pi h^2} \right)^{1/2} \quad 2$$

Donde D_i es el coeficiente de difusión para la liberación del fármaco y h es el espesor del disco que contiene el fármaco.

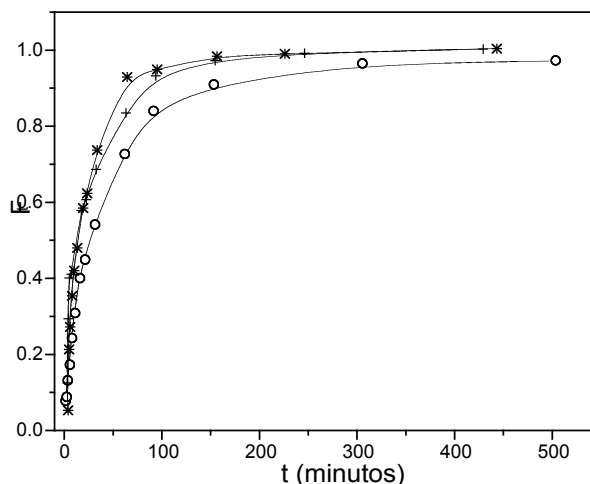


Figura. 1. Perfiles de liberación fraccional del ácido ascórbico a 25°C de hidrogeles de AM-quitosana en agua. (O) 0% en peso, (+) 30% en peso y (*) 50% en peso de nanopartículas.

Tabla 1. Cinética de liberación del ácido ascórbico desde hidrogeles de poliacrilamida-quitosana.

% en peso de nanopartículas	Constante cinética K	Exponente de liberación n
0	0.839	0.657
10	1.05	0.627
20	1.25	0.701
30	1.47	0.879
40	1.59	0.589
50	1.67	0.775

Los mecanismos no-Fickian (anómalos) son caracterizados por $n > 0.5$. Los datos experimentales de la liberación desde los hidrogeles fueron ajustados por la ecuación (1) y los resultados están dados en la tabla (1). Como se esperaba, el valor de la correlación de K es directamente proporcional con la concentración de las nanopartículas ver figura (2). Los valores para n indican que la liberación del ácido ascórbico desde las matrices del hidrogel vidriado sigue una cinética anómala. El proceso es

parcialmente controlado por la relajación viscoelástica de las matrices durante la penetración del agua (1)

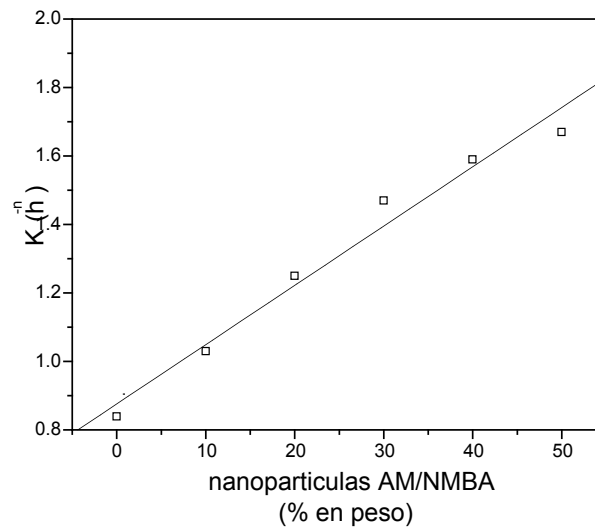


Figura 2. Constante cinética como una función del %en peso de nanopartículas.

Los coeficientes de difusión del ácido ascórbico en los polímeros cargados fueron calculados de la pendiente de la ecuación (3). Esta ecuación se obtuvo partiendo de la segunda ley de Fick, tomando en cuenta la influencia de los cambios dimensionales del disco en la liberación del ácido ascórbico. F_s fracción liberada, L_x diámetro del gel, h es el espesor del disco original, L_{HX} diámetro del hidrogel en equilibrio (12).

$$F_s = \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{4}{\sqrt{\pi}} \frac{L_x}{h} D_s \sqrt{t} \quad (3)$$

3

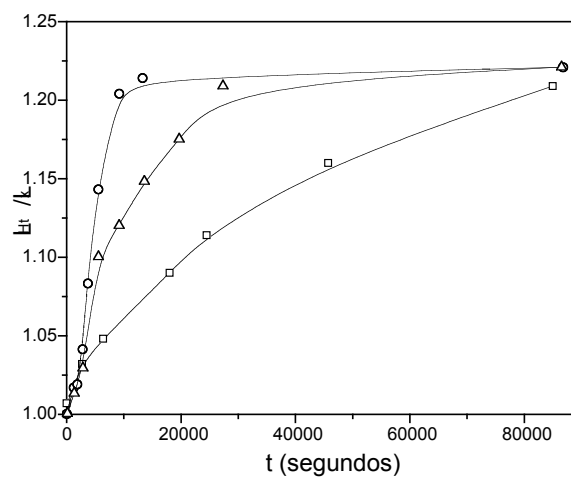


Figura. 3 1. Perfiles de L_{ht}/L_x a 25°C de hidrogeles de AM-quitosana en agua. (○) 0% en peso, (△) 30% en peso y (□) (◇) de nanopartículas.

Las dimensiones de los hidrogeles poliméricos estudiados aquí cambian con el tiempo. La figura (3) muestra la variación de la razón L_{HT}/L_X para las diferentes cargas. Esta razón representa la magnitud relativa de los cambios dimensionales que ocurren en los geles cargados inmersos en agua. Dos efectos opuestos ocurren simultáneamente, por un lado la absorción de agua desde el medio circundante hacia el hidrogel y por otro lado la difusión de ácido ascórbico desde el hidrogel al medio circundante. Los valores de los coeficientes de difusión del ácido ascórbico en los polímeros cargados son mostrados en la tabla (2).

Tabla 2. Cinética de liberación del ácido ascórbico desde hidrogeles de poliacrilamida-quitosana

% de nanopartículas	Coefficiente de difusión D_i (m^2/s)
0	1.10×10^{-10}
10	1.54×10^{-10}
20	3.86×10^{-10}
30	4.01×10^{-10}
40	4.11×10^{-10}
50	4.21×10^{-10}

La figura (4) muestra que la difusividad del ácido ascórbico aumenta cuando se incrementa la cantidad de nanopartículas. Estos datos indican que el ácido ascórbico tiene más facilidad de difundirse a través de los hidrogeles con la misma cantidad de poliacrilamida pero mayor cantidad de nanopartículas.

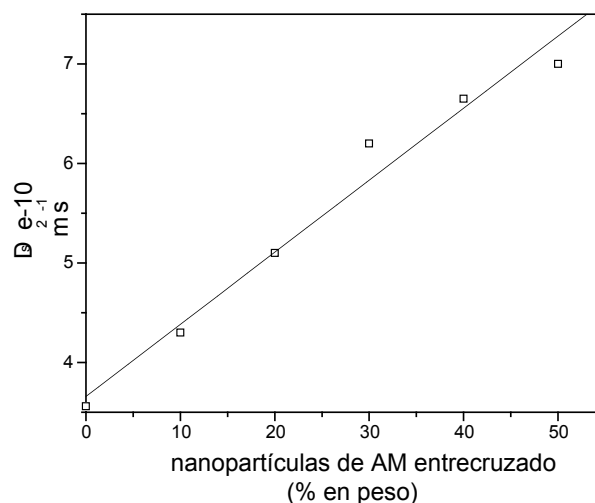


Figura. 4. Coeficiente de difusión como una función del %en peso de nanopartículas.

4. Conclusiones

1. Los exponentes de la segunda ley de Fick descrita en (1) obtenidos en este trabajo sugieren cinética de liberación anómala
2. Los valores de K obtenidos en este trabajo indican una relación lineal con las cantidades de nanopartículas.
3. Los coeficientes de difusión obtenidos con la segunda ley de Fick modificada aumentan en relación lineal con la cantidad de nanopartículas .

5. Referencias

1. I. Katime, R. Novoa, E. Díaz, E. Mendizábal y J. Puig. *Polymer Testing* ELSEVIER 18; 1999; 559:566
2. Wichterle, O., in *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* (N.M. Bikales) Vol 15 pp 273-275 Interscience New York.
3. Ratner, B.D. and Hoffman A.S. in “*Hidrogels for Medical and Related Applications*” (J. D. Andrade, Ed.) ACS Symp. Ser. Vol. 31 pp 1-136. *Am Chem Soc.* Washington. DC. 1976.
4. Hopfenberg HB. Hsu KC. *Polym Eng Sci* 1978; 18:1186
5. Peppas NA Franson NM. *J Polym Sci. Polym Phys Edn* 1983;21:983
6. Davison CWR, Peppas NA. *J. Contrlled Release* 1986;3:259
7. Hopfenberg HB. Apicella A. Saleeby DB. *J. Membr Sci.* 1981;8:273
8. Lee PIJ. *Pharm Sci.* 1984; 73:1344
9. Bruck SD. *Jbiomed Mater Res* 1973;7:387
10. Lee PI. *Polym Común* 1983;24:45
11. Korsmeyer RW. Gurny R. Peppas NA. *Int. J. Pharm* 1983;15:25.
12. M. Blanco, J. Rego y M. Huglin. *Polymer* 1991, 32, 3355