



Polímeros inteligentes con aplicaciones en liberación controlada de fármacos y captación de metales pesados

F. M. Pardini

Área Materiales Poliméricos - Centro de Investigación y Desarrollo en Tecnología de Pinturas (CIDEPINT, CIC-CCT La Plata CONICET) Av. 52 entre 121 y 122 (1900), La Plata, Argentina

franpardini@hotmail.com

Director: J. I. Amalvy

Área Materiales Poliméricos - Centro de Investigación y Desarrollo en Tecnología de Pinturas (CIDEPINT, CIC-CCT La Plata CONICET) Av. 52 entre 121 y 122 (1900), La Plata, Argentina.

Grupo (Nano) Materiales Poliméricos - Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA) - (CCT CONICET La Plata – UNLP) Diag. 113 y 64 (1900) La Plata, Argentina.

Tópico: Polímeros

Resumen

En el presente trabajo se propone sintetizar sistemas poliméricos funcionales que puedan aplicarse tanto para la incorporación y liberación de fármacos, así como también para la captación de iones metálicos que puedan estar presentes en aguas contaminadas. Para ello se sintetizaron sistemas híbridos pH-responsivos de poliuretano/poli(2-(dietilamino)etil metacrilato) con diferentes proporciones del monómero acrílico (10, 30 y 50 % p/p). Dicha síntesis se llevó a cabo por medio de una polimerización en dispersión del monómero acrílico, 2-(dietilamino)etil metacrilato (DEA) en presencia de un poliuretano preformado conteniendo grupos vinílicos terminales (PU). Los sistemas obtenidos en forma de películas se ensayaron como matrices responsivas para liberación de principios activos y captación de metales pesados. Los sistemas se caracterizaron por microscopía electrónica de barrido y grado de hinchamiento. Los ensayos de carga y liberación se realizaron utilizando Rodamina 6G (R6G) como droga modelo, mientras que para los experimentos de captación de metales se utilizó cobre (Cu^{+2}) como metal modelo. Los resultados experimentales de caracterización muestran un aumento en el grado de hinchamiento y en el tamaño de poro a medida que se incrementa el contenido de DEA en el sistema. Asimismo se observó una mayor captación del metal para los sistemas con mayor proporción de acrílico, en las condiciones evaluadas (pH 4,0 y 25 °C). El mismo comportamiento también se pudo observar en los ensayos de liberación de R6G, donde el sistema compuesto por un 50 % p/p de DEA fue el más eficiente en las condiciones antes mencionadas. Los resultados obtenidos muestran que las matrices híbridas de PU/DEA sintetizadas pueden ser aplicadas tanto en sistemas liberadores de fármacos como también en sistemas captadores de metales pesados.

Palabras clave: polímeros funcionales, liberación controlada de fármacos, captación de metales pesados, híbridos pH-responsivos de poliuretano/poli(2-(dietilamino)etil metacrilato).

Keywords: functional polymers, drug delivery, heavy metal uptake, polyurethane/poly(2-diethylamine)ethyl methacrylate pH-responsive hybrids

1. Introducción

Los polímeros inteligentes o responsivos son materiales muy atractivos para la aplicación en diversas áreas de la industria (biomédica, farmacéutica, agrícola, etc.), debido a que poseen la particularidad de modificar su estructura y sus propiedades físicas en respuesta a un estímulo externo como puede ser el pH, fuerza iónica o temperatura. Especialmente la utilización de hidrogeles estímulo-responsivos pueden ser de gran importancia como sistemas de transporte de fármacos [1,2] o como agentes acomplejantes que permitan la eliminación de iones metálicos en soluciones acuosas, tales como efluentes líquidos industriales y aguas residuales. Si bien existen métodos convencionales de remoción de metales, el uso de polímeros con estas características permite alcanzar una alta eficiencia y selectividad [3].

El monómero acrílico 2-(dietilamino)etil metacrilato (DEA) es una amina terciaria que se utiliza para sintetizar polímeros sensibles al cambio de pH y que al poseer un átomo de nitrógeno con un par libre de electrones es capaz también de formar complejos del tipo de coordinación con metales como el cobre [4]. Sin embargo su baja resistencia mecánica y estabilidad en soluciones acuosas impide su utilización como sistema puro. Una solución es la combinación de materiales poliméricos para obtener sistemas con propiedades especiales y particulares. Por ejemplo, los poliuretanos (PU) son polímeros versátiles que permiten la funcionalización de sus cadenas y pueden ser copolimerizados con monómeros acrílicos, además de poseer propiedades mecánicas excepcionales y una muy buena transparencia. En este trabajo se propone el uso de sistemas híbridos de poliuretano/acrílico, donde el componente acrílico es estímulo-responsivo y se

encuentra unido químicamente con el poliuretano, con el fin de emplearlos como matrices capaces de incorporar y liberar fármacos y de absorber metales pesados. Al introducir DEA en la red poliuretánica se pretende obtener un sistema mecánicamente estable, y con propiedades pH-responsivas que, frente a las condiciones apropiadas, modifique su estructura y permita el ingreso del metal a la matriz o la liberación del principio activo incorporado, dependiendo del objetivo deseado.

En el presente trabajo se describen la síntesis y caracterización por microscopía electrónica de barrido y grado de hinchamiento de polímeros híbridos con diferentes cantidades de PU y DEA (de 10 a 50 % p/p) ligeramente entrecruzados con poli(propilenglicol) diacrilato (PPGDA) y se los evalúa como posibles sistemas capaces de captar metales pesados así como también sistemas liberadores de fármacos. Además se analiza la influencia de la DEA en la eficiencia de captación y liberación, utilizando Cu^{+2} y Rodamina 6G (R6G) como metal y droga modelo respectivamente.

2. Metodología

2.1. Síntesis de los polímeros

2.1.1 Síntesis de la dispersión de prepolímero

La síntesis del prepolímero se realizó mediante una reacción de condensación mezclando un diisocianato (diisocianato de isoforona) y un diol (poli(propilenglicol)), con la inclusión de monómeros funcionales (metacrilato de 2-hidroxietilo y ácido dimetil propiónico) [5].

2.1.2 Síntesis de las dispersiones híbridas de PU/DEA.

La dispersión del PU se fraccionó en varias partes y se agregaron diferentes cantidades de DEA, PPGDA como agente entrecruzador y poli(etilenglicol) metacrilato (PEGMA) como estabilizador estérico. La polimerización de la mezcla de PU-DEA/PPGDA/PEGMA se realizó en masa utilizando un reactor de vidrio (1000 ml) con control de temperatura y APS como iniciador. La polimerización conduce a la formación de sistemas híbridos de PU/DEA con una unión química entre el poliuretano y las fracciones de DEA. Estos sistemas híbridos fueron denominados en forma abreviada como "H90/10" para el sistema compuesto por 90 % p/p de PU y 10 % p/p de DEA. En la tabla 1 se muestran las formulaciones de base típica utilizada en este trabajo.

Tabla 1. Receta para preparar 100 g de dispersión acuosa de híbridos y PU al 30 % p/p.

Sistema	DEA (%p/p)	Dispersión PU (g)	DEA/PPGDA/PEGMA (g)	Agua (g)
PU	0	94.84	---	5.160
H90/10	10	85.46	2.82/0.05/0.51	11.42
H70/30	30	66.67	8.46/0.15/1.52	23.95
H50/50	50	47.89	14.1/0.25/2.54	36.49

2.1.3 Síntesis de dispersión de PU polimerizado

La dispersión de poliuretano polimerizado (PU) fue preparada de la misma forma que los sistemas híbridos, pero sin el agregado de DEA y se utilizó como material de referencia para comparar con los demás sistemas (ver Tabla 1).

2.1.4 Preparación de las películas de polímero

Luego de la polimerización, las películas se prepararon por deposición (*casting*) de las dispersiones sobre un molde apropiado. Luego del secado, las películas se cortaron en círculos (25 mm de diámetro) y se curaron a 60°C por 48 h.

2.2 Mediciones

2.2.1 Microscopía Electrónica de Barrido

Los cambios morfológicos de los polímeros se observaron por microscopía electrónica de barrido (SEM) con un equipo FEI-Quanta 200 (Holanda) en el modo de alto vacío y operado a un voltaje de aceleración entre 15 y 20 kV. Las películas híbridas de PU/DEA y de PU se dejaron hasta equilibrio en solución buffer por 24 h, y luego se congelaron a -80 °C en freezer y a continuación se liofilizaron durante 24 h. Para mejorar la conductividad, las películas cortadas se montaron sobre portamuestras de aluminio SEM y se revistieron, por bombardeo iónico, con una capa fina de oro previo a la observación.

2.2.2 Grado de Hinchamiento

El grado de hinchamiento (GH) de las películas se determinó por inmersión de las muestras en solución buffer a pH 4,0 y 8,0. Las medidas se realizaron a temperatura ambiente y por triplicado.

El GH en equilibrio (Q_{∞}) se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$Q_{\infty} = ((W_{s,\infty} - W_d) / W_d) \times 100 \quad (1)$$

donde $W_{s,\infty}$ es el peso de la película hidratada en equilibrio y W_d es el peso de la película seca.

2.2.3 Liberación de R6G

Las películas se aditivaron sumergiéndolas en una solución con R6G a pH 8,0 por 96 h y luego se secaron a 30°C por 24 h. Para los estudios de liberación, la película seca con la R6G incorporada se ubicó dentro de un recipiente con solución buffer a pH y temperaturas deseadas y se tomaron muestras a diferentes tiempos. Las medidas de la concentración de R6G se realizaron por medio de espectroscopia UV-visible a 526 nm.

2.2.4 Captación del Metal

La captación de cobre se llevó a cabo por inmersión de las películas poliméricas en una solución acuosa de CuSO_4 a diferentes concentraciones. Las determinaciones se realizaron por absorción atómica utilizando un espectrofotómetro Varian SpectrAA 300 Plus. Las medidas se realizaron a pH 4,0, temperatura ambiente y por triplicado. La cantidad de Cu^{+2} absorbido se calculó por diferencia de concentración entre la solución inicial y la solución final una vez alcanzado el equilibrio (7 días).

3. Resultados y Discusión

3.1. Grado de hinchamiento

En la Figura 1 se presenta el GH a pH 4,0 y 8,0 en función de la proporción PU/DEA.

El PU posee un GH ~ 15 % a pH 4,0, sin embargo a pH 8,0, el GH aumenta considerablemente debido a la ionización de los grupos carboxílicos de la cadena. En cambio, en los sistemas híbridos se observa que el incremento en la proporción de DEA a pH 4,0 produce un aumento en el GH. Este comportamiento se debe a la protonación de los grupos amino de la DEA y al incremento de la fuerza de repulsión electrostática entre los grupos iónicos. El incremento en el volumen interno, a su vez, permite que el agua ingrese dentro de la matriz [6,7]. El sistema 90/10 al tener solo un 10 % p/p de DEA no muestra una diferencia importante en el GH al variar el pH. Este comportamiento es esperable ya que el número de grupos amino es relativamente bajo.

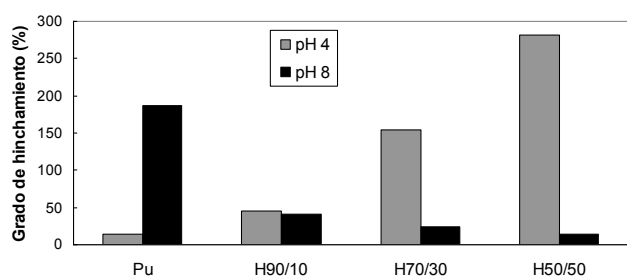


Figura 1. Grado de hinchamiento de las películas híbridas y de PU a pH 4,0 y 8,0.

3.2. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

En la Figura 2 se muestran las imágenes de SEM correspondientes a la sección transversal de los sistemas poliméricos hidratados a pH 4,0 y 8,0. Se puede apreciar que a pH 8,0 los híbridos PU/DEA se encuentran en un estado morfológico “colapsado” o “cerrado”. Mientras que a pH 4,0, su estado morfológico se modifica desde una estructura mas bien “cerrada” (sistema H90/10) hasta alcanzar un estado “abierto” con una mayor densidad de poros (sistemas H70/30 y H50/50) a medida que aumenta la proporción de acrílico. Este comportamiento se debe a la expansión de la matriz en respuesta al cambio de pH. Como era de esperar, al incrementar el contenido de DEA, el estado “abierto” de la matriz es más pronunciado permitiendo de ese modo una mayor hidratación, como se pudo observar en la Figura 1. Por otra parte en el PU el comportamiento es inverso, a pH 4,0 presenta una morfología cerrada mientras que a pH 8,0 se aprecia la presencia de poros denotando un estado morfológico abierto.

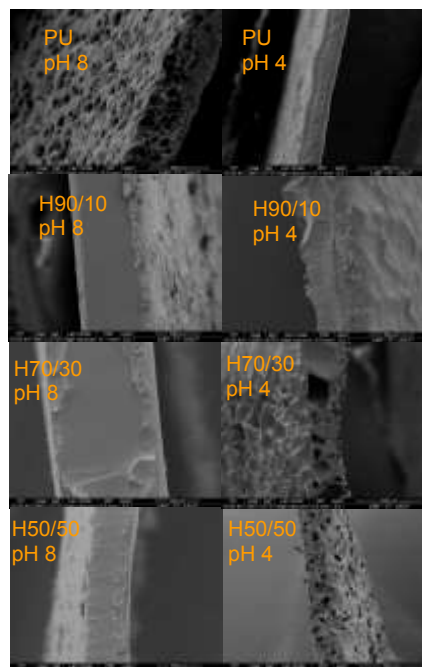


Figura 2. Imágenes de SEM de las películas híbridas PU/DEA y PU hidratadas a pH 4,0 y 8,0.

3.3. Liberación de Rodamina 6G

En la Figura 3 puede verse como el incremento de DEA en los sistemas híbridos aumenta considerablemente la cantidad de droga liberada a pH 4. Esto es consecuencia de una mayor cantidad de grupos amino protonables, los cuales al ionizarse producen una expansión de la matriz y un aumento del tamaño de poro, y de ese modo permiten una liberación más rápida del principio activo. Además otro factor que se debe tener en cuenta es el efecto de la repulsión electrostática que se da entre la R6G y los grupos amino de los híbridos a ese pH. Dicha fuerza favorece la salida del principio activo de la matriz.

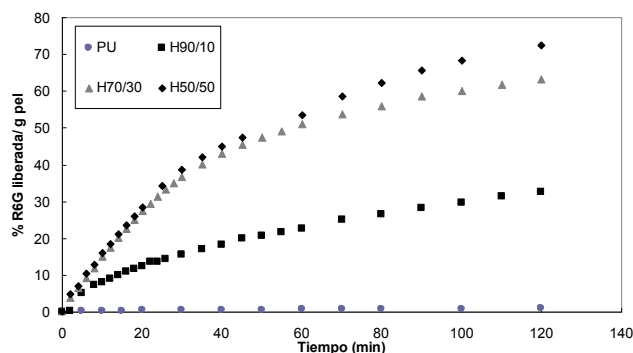


Figura 3. Curvas de liberación de R6G en función del tiempo, a pH 4,0 y 37 °C, de los sistemas híbridos y PU.

3.4. Captación del metal

En la Figura 4 puede observarse que la captación de Cu²⁺ es mayor en los sistemas híbridos con mayor proporción de DEA, para todas las concentraciones de cobre ensayadas. Este comportamiento se debe a que al haber más cantidad de grupos amino en las cadenas poliméricas, se favorece la formación del complejo con el cobre. Además se puede apreciar que

a mayor concentración inicial del metal se obtiene una captación de Cu^{+2} más elevada en el rango analizado, seguramente debido a un mayor gradiente de concentración.

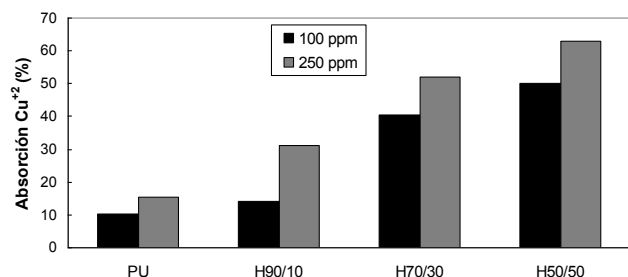


Figura 4. Captación de cobre en función de la concentración inicial del metal para las películas híbridas PU/PDEA y PU a pH 4,0.

4. Conclusiones

Los sistemas híbridos de PU/DEA mostraron un aumento en el GH y un cambio morfológico importante (SEM) al variar el pH. Además resultaron ser capaces de, por un lado, incorporar y liberar R6G, y por el otro, de captar iones metálicos (Cu^{+2}) en solución.

El aumento de la cantidad del componente acrílico (DEA) en dichos sistemas se traduce en una mayor incorporación del metal y en una mayor liberación del principio activo. La cantidad de cobre captado depende de la composición de los sistemas y de la concentración inicial del metal en el rango analizado.

La copolimerización entre el PU y DEA permite preparar sistemas poliméricos híbridos con buenas propiedades de formación de película y características pH-responsivas adecuadas para aplicaciones en liberación controlada de fármacos y captación de metales pesados.

Agradecimientos

El autor agradece al CONICET y a la CIC por el apoyo económico, a Javier I. Amalvy por la dirección y a Oscar R. Pardini y Paula A. Faccia por la colaboración experimental. FMP y PAF son becarios CONICET, JIA y ORP son miembros de la CIC.

Referencias

- [1] P.A. Faccia, J.I. Amalvy. *J. Appl. Polym. Sci.* **127** (2013), 1974-1980.
- [2] F.M. Pardini, J.I. Amalvy. *J. Appl. Polym. Sci.* **131** (2014), 39799.
- [3] B.L. Rivas, A. Maureira, Geckeler, K. E. *J. Appl. Polym. Sci.* **101** (2006), 180-185.
- [4] O.R. Pardini, J.I. Amalvy, N.François, M.E. Daraio. *J. Appl. Polym. Sci.* **104** (2007), 4035 – 4040.
- [5] J.I. Amalvy, E.J. Wanless, Y. Li, V. Michailidou, S.P. Armes, Y. Duccini. *Langmuir* **21** (2004), 8992-8999.
- [6] K. Nam, J. Watanabe, K. Ishihara. *Int. J. Pharm.* **275** (2004), 259-269.
- [7] C. Yanfeng, Y. Min. *Radiat. Phys. Chem.* **61** (2001), 65-68.